This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

**Usage guidelines**

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.
+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.
+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.
+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

**About Google Book Search**

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

**Acerca de este libro**

Esta es una copia digital de un libro que, durante generaciones, se ha conservado en las estanterías de una biblioteca, hasta que Google ha decidido escanearlo como parte de un proyecto que pretende que sea posible descubrir en línea libros de todo el mundo.

Ha sobrevivido tantos años como para que los derechos de autor hayan expirado y el libro pase a ser de dominio público. El que un libro sea de dominio público significa que nunca ha estado protegido por derechos de autor, o bien que el período legal de estos derechos ya ha expirado. Es posible que una misma obra sea de dominio público en unos países y, sin embargo, no lo sea en otros. Los libros de dominio público son nuestras puertas hacia el pasado, suponen un patrimonio histórico, cultural y de conocimientos que, a menudo, resulta difícil de descubrir.

Todas las anotaciones, marcas y otras señales en los márgenes que estén presentes en el volumen original aparecerán también en este archivo como testimonio del largo viaje que el libro ha recorrido desde el editor hasta la biblioteca y, finalmente, hasta usted.

**Normas de uso**

Google se enorgullece de poder colaborar con distintas bibliotecas para digitalizar los materiales de dominio público a fin de hacerlos accesibles a todo el mundo. Los libros de dominio público son patrimonio de todos, nosotros somos sus humildes guardianes. No obstante, se trata de un trabajo caro. Por este motivo, y para poder ofrecer este recurso, hemos tomado medidas para evitar que se produzca un abuso por parte de terceros con fines comerciales, y hemos incluido restricciones técnicas sobre las solicitudes automatizadas.

Asimismo, le pedimos que:

+ *Haga un uso exclusivamente no comercial de estos archivos* Hemos diseñado la Búsqueda de libros de Google para el uso de particulares; como tal, le pedimos que utilice estos archivos con fines personales, y no comerciales.

+ *No envíe solicitudes automatizadas* Por favor, no envíe solicitudes automatizadas de ningún tipo al sistema de Google. Si está llevando a cabo una investigación sobre traducción automática, reconocimiento óptico de caracteres u otros campos para los que resulte útil disfrutar de acceso a una gran cantidad de texto, por favor, envíenos un mensaje. Fomentamos el uso de materiales de dominio público con estos propósitos y seguro que podremos ayudarle.

+ *Conserve la atribución* La filigrana de Google que verá en todos los archivos es fundamental para informar a los usuarios sobre este proyecto y ayudarles a encontrar materiales adicionales en la Búsqueda de libros de Google. Por favor, no la elimine.

+ *Manténgase siempre dentro de la legalidad* Sea cual sea el uso que haga de estos materiales, recuerde que es responsable de asegurarse de que todo lo que hace es legal. No dé por sentado que, por el hecho de que una obra se considere de dominio público para los usuarios de los Estados Unidos, lo será también para los usuarios de otros países. La legislación sobre derechos de autor varía de un país a otro, y no podemos facilitar información sobre si está permitido un uso específico de algún libro. Por favor, no suponga que la aparición de un libro en nuestro programa significa que se puede utilizar de igual manera en todo el mundo. La responsabilidad ante la infracción de los derechos de autor puede ser muy grave.

**Acerca de la Búsqueda de libros de Google**

El objetivo de Google consiste en organizar información procedente de todo el mundo y hacerla accesible y útil de forma universal. El programa de Búsqueda de libros de Google ayuda a los lectores a descubrir los libros de todo el mundo a la vez que ayuda a autores y editores a llegar a nuevas audiencias. Podrá realizar búsquedas en el texto completo de este libro en la web, en la página `http://books.google.com`

LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY OF CALIFORNIA.
RECEIVED BY EXCHANGE
BIOLOGY
LIBRARY
G
Class

APR 23 1909

# TRABAJOS

DEL

# LABORATORIO DE INVESTIGACIONES BIOLOGICAS

## DE LA UNIVERSIDAD DE MADRID

(CONTINUACIÓN DE LA «REVISTA TRIMESTRAL MICROGRÁFICA»)

PUBLICADOS POR

S. RAMÓN CAJAL

*Director de dicho Laboratorio y Catedrático de Histología y Anatomía patológica de la Facultad de Medicina.*

TOMO IV

(IX DE LA «REVISTA TRIMESTRAL»)

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

MADRID
AMBROSIO PÉREZ Y COMPAÑÍA, IMPRESORES
Pizarro, 16. — Teléfono 1.069
1906

# TRABAJOS

DEL

# LABORATORIO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS

## DE LA UNIVERSIDAD DE MADRID

(CONTINUACION DE LA «REVISTA TRIMESTRAL MICROGRÁFICA»)

PUBLICADOS POR

S. RAMÓN CAJAL

*Director de dicho Laboratorio y Catedrático de Histología y Anatomía patológica de la Facultad de Medicina.*

---

TOMO IV

(IX DE LA «REVISTA TRIMESTRAL»)

---

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

MADRID

IMPRENTA Y LIBRERÍA DE NICOLÁS MOYA

*Garcilaso, 6, y Carretas, 8*

1905-1906

BIOLOGY
LIBRARY
G

# ÍNDICE DEL TOMO IV

Páginas.

*S. R. Cajal:* Tipos celulares de los ganglios sensitivos del hombre y míferos. (Con 20 grabados)..... 1
*Pi y Suñer:* La antitoxia renal..... 29
*S. R. Cajal:* Las células estrelladas de la capa molecular del cerebelo y algunos hechos contrarios á la función exclusivamente conductriz de las neurofibrillas. (Con dos grabados)..... 37
*Francisco Tello:* Terminaciones sensitivas en los pelos y otros órganos. (Con 10 grabados)..... 49
*S. R. Cajal:* Las células del gran simpático del hombre adulto. (Con 14 grabados)..... 79
*Francisco Tello:* Terminaciones en los músculos estriados. (Con ocho grabados)..... 105
*S. R. Cajal:* Coloración de la fibra muscular por el proceder del nitrato de plata reducido. (Con un grabado)..... 115
*S. R. Cajal:* Mecanismo de la regeneración de los nervios. (Con 30 grabados)..... 119
*Pi y Suñer:* La antitoxia renal..... 211
*S. R. Cajal:* Génesis de las fibras nerviosas del embrión y observaciones contrarias á la teoría catenaria. (Con 34 grabados)..... 227
*S. R. Cajal:* Notas preventivas sobre la degeneración y regeneración de las vías nerviosas centrales..... 295

195829

El examen con un buen objetivo revela la penetración en cada expansión de un haz apretado de neurofibrillas. Excusado es decir que existen muchas variantes, tanto por lo que respecta al número como á la disposición terminal de las expansiones, algunas de las que pueden acabar también en bola, como en la categoría celular de que luego hablaremos. En fin, las dendritas se dicotominan en ocasiones. En cuanto al axon, brota y se comporta en su trayecto inicial como de ordinario.

**III. Células provistas de apéndices terminados por bolas capsuladas.** — Esta modalidad, la más original y extraña de cuantas se conocen, hoy por hoy, en los centros nerviosos, es escasa en los mamíferos (gato,

Fig. 2.—Otro tipo, provisto de dendritas, de los ganglios humanos: a, axon; b, dendrita terminada en abultamiento.

Fig. 3.—Célula del ganglio plexiforme del pneumogástrico humano: a y b, dendritas; c, axon.

perro, caballo, etc.), pero común en el hombre, singularmente en el plexo gangliforme del nervio vago á que pertenecen los elementos de las figuras 4, 5, 6 y 7.

Registrando la bibliografía, hemos hallado un antecedente histórico, que atañe indudablemente á este tipo celular, ó, por mejor decir, á una de sus variedades.

Con ayuda del azul de metileno, halló hace tiempo Huber (1), en los ganglios raquídeos de cierta rana americana, un singular corpúsculo, el cual discrepa del tipo común en que de la porción intracapsular de la expansión nerviosa brotan en ángulo recto de dos á cinco finas ramillas. Tales ramas, después de un curso más ó menos complicado pericelular, acaban sobre la superficie del soma del corpúsculo de origen, á favor de una especie de pla-

(1) HUBER, The Spinal Ganglia of Amphibien. *Anat. Anzeiger*, Bd. XII, 1896.

ca ó disco sumamente robusto é intensamente coloreable por el azul de metileno. En ocasiones, el soma subyacente exhibe una foseta para recibir las referidas placas, que parecen conexionarse, según congetura Huber, con las arborizaciones nerviosas pericelulares descritas por nosotros y Dogiel. Esta casi olvidada observación de Huber, recaída en un batracio norteamericano *(Rana catesbiana,* Shaw), constituye un hecho aislado en la ciencia, toda vez que nadie ha logrado, ni siquiera en los batracios europeos, confirmarlo. No es, pues, de extrañar que los autores, desesperanzados de hallar en los mamíferos, aves y reptiles nada parecido, creyeran ó en un error de observación cometido por Huber, ó en una anomalía patológica propia y exclusiva de algunas especies de batracios.

Grande fué, pues, nuestra extrañeza cuando, aplicando el proceder de coloración argéntica á los ganglios del hombre, sorprendimos un gran número de células que recuerdan el interesante tipo reconocido por Huber, aunque con variaciones y acomodamientos que les prestan fisonomía peculiar.

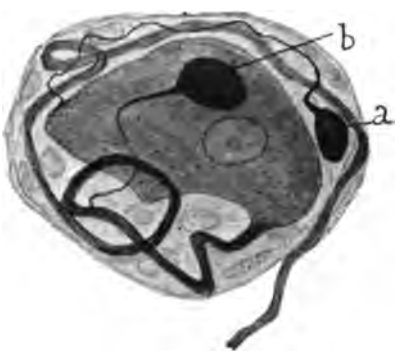

Fig. 4.—Célula sensitiva provista de hilos finos acabados en bolas (hombre).

Tres variedades principales de esta modalidad celular diferéncianse en nuestros preparados: *a)* Elementos cuyos apéndices, acabados en bolas, se alojan dentro de la cápsula. *b)* Elementos cuyas expansiones globiformes se terminan fuera de esta envoltura, á veces á gran distancia del corpúsculo de origen. *c)* Tipos mixtos y de transición.

*a)* La primera variedad nos parece la más frecuente. Las expansiones, escasas por lo común (una, dos ó tres), brotan, ya del soma (fig. 4, a), ya del arranque ó porción glomerular del axon (b). En su origen, tales filamentos son delicadísimos, pareciendo constar de una sola ó de un grupo exiguo de neurofibrillas; progresivamente crecen en diámetro, y forman, al esparcirse en el globo final, una especie de cono intensamente coloreado. La bola misma es homogénea, más pálida que el pedículo y está como echada sobre la superficie del soma, donde á menudo existe una foseta para alojarla. Otras bolas contraen menos intimidad con la célula, separándose un tanto de ésta y acabando debajo de la cápsula, dentro de la cual describen vueltas y rodeos. En ocasiones, según se verá en la figura 5, a, el apéndice puede terminar por un rosario de bolas ó una sarta de espesamientos colosales, fusiformes ó irregulares. Entre las bolas y apéndices hállase una substancia trans-

parente y células neuróglicas subcapsulares. Cuando los globos terminales son voluminosos, estos últimos elementos se disponen en cápsula protectriz (fig. 7, c), generalmente no tan bien diseñada como la de las bolas intercelulares. Por lo demás, la forma del abultamiento final es variable, afectando á veces la disposición de un ovoide y aun de huso recio.

En algunos casos, según mostramos en la figura 6, las hebras portadoras de globos pueden nacer de un asa de origen del axon ó de arcos anastomóticos complicados. Tampoco faltan formas mixtas, es decir, guarnecidas de hilos finos con globos y dendritas recias y cortas (fig. 7).

*b)* La segunda variedad, no tan frecuente como la anterior, aparece sobre todo en el hombre y grandes mamíferos (caballo, asno). En ella, las ramillas, que pueden proceder tanto del soma como del axon, aunque más frecuentemente del trayecto extracapsular de éste, afectan también gran fineza y se aventuran serpenteando y dando revueltas por los espacios intercelulares, donde se terminan á favor de bola voluminosa y capsulada (fig. 8, a, b, c). Esta cápsula posee dos ó tres círculos concéntricos con núcleos curvilíneos y aplastados. El aspecto general del globo recuerda el de los corpúsculos tactiles de Krause ó Merkel y el de los pequeños elementos gangliónicos. En todo caso, la ausencia de núcleo, la perfecta homogeneidad de la masa coloreable por la plata y su continuación evidentísima con una dendrita fina, permiten evitar toda equivocación. No rara vez el tallo dendrítico se bifurca (fig. 8, g), formando, por tanto, dos globos y hasta sartas de ellos, según se verá en la figura 8.

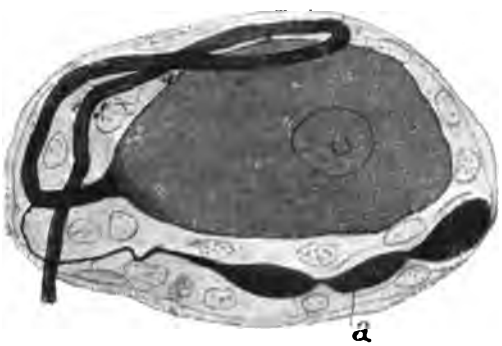


**Fig. 5.—Célula sensitiva del asno, con una rama acabada en rosario de abultamientos (vago).**

Ocasiones hay en que las dendritas envían sus globos á enormes distancias del corpúsculo de origen, emplazándolos en regiones totalmente privadas de células, es decir, en plenos tabiques de substancia blanca (fig. 8, a). En algún caso, estas ramas larguísimas procedían en ángulo recto de un axon sensitivo, pero muy alejado de la cápsula y de la célula de que emanaban. Verosímilmente, las colaterales del axon sensitivo mencionadas por Dogiel corresponden á esta categoría de ramas tardíamente brotadas.

Juzgamos probable la presencia de vaina medular en todas estas ramas larguísimas, no sólo por lo intensamente con que adquieren la impregna-

ción (el método del nitrato de plata reducido, fijación alcohólica, tiñe más enérgicamente las fibras meduladas que las ameduladas), sino porque á menudo hemos percibido cerca del globo una cubierta pálida, apartada de las neurofibrillas y al parecer homóloga ó idéntica á la membrana de Schwan.

*c.* Las formas mixtas no son excepcionales, observándose elementos provistos de una bola ó cadena intracapsular y de otra ú otras extracapsulares.

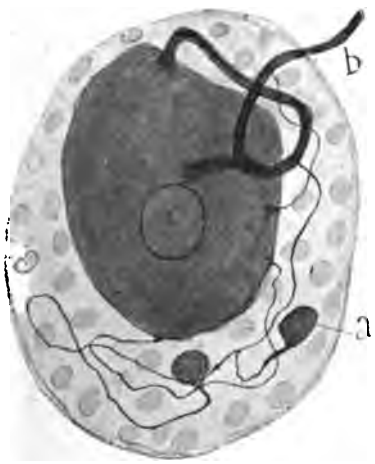


Fig. 6.—Célula con apéndices finos terminados en bolas subcapsulares (cordero).

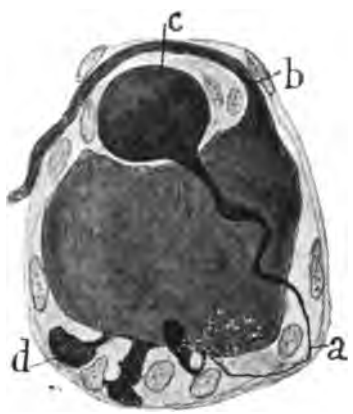


Fig. 7.—Célula ganglionar que poseía una robusta esfera terminal y varias dendritas comunes (hombre).

Por lo regular, las primeras proceden de ramas brotadas del soma, y las segundas de colaterales del axon, aunque se dan también muchas excepciones. En lo demás coinciden exactamente con las dos variedades anteriores.

Un hecho singular, que acaso se relacione con los que estamos relatando, hemos descubierto en los ganglios raquídeos del asno. La cubierta conjuntiva que rodea al ganglio, y singularmente el intersticio fibroso existente en el punto de aproximación de las raíces, presentan recios tubos solitarios, que después de caminar largas distancias, acaban por una especie de corpúsculo táctil. En efecto, en éste aparece una cubierta capsular continuada con el forro de Henle del tubo nervioso; una masa granulosa central ovoídea y un axon interior acabado, á favor de recia maza ó espesamiento, en el polo periférico del corpúsculo. La enorme distancia mediante entre estos aparatos terminales y los corpúsculos gangliónicos, impide averiguar si entre ambas cosas hay continuidad. En todo caso, el citado corpúsculo táctil recuerda demasiado (salvo la materia granulosa) las esferas terminales residentes entre los fascículos nerviosos del ganglio plexiforme humano para no pensar en

una posible comunidad de origen y de naturaleza. También en los tabiques conjuntivos intercalares del ganglio de Gaserio del hombre y gato se nos han presentado estas disposiciones terminales.

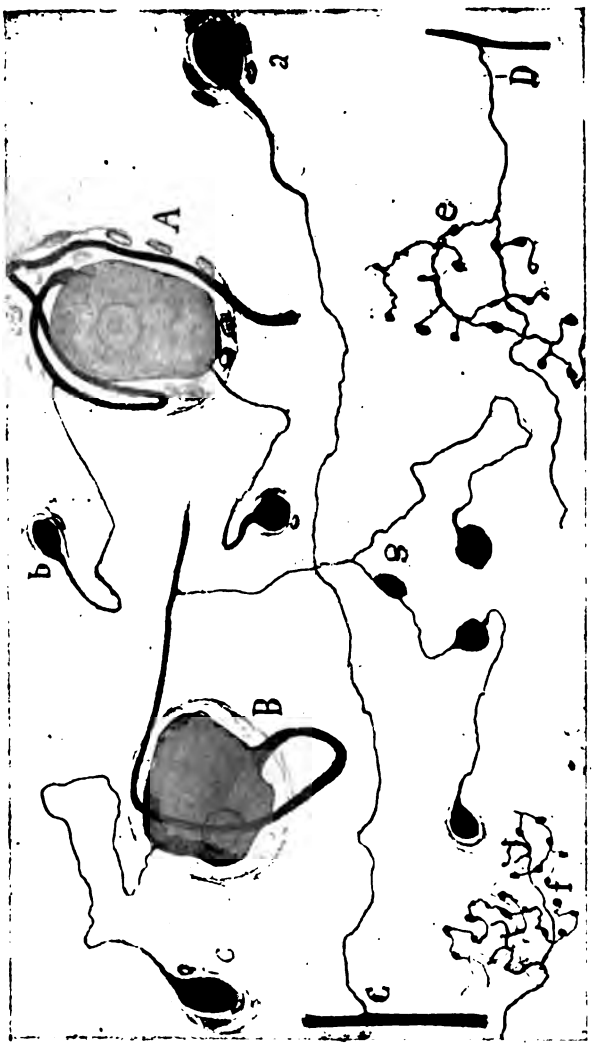


Fig. 8.—Diversos elementos tomados del plexo ganglíforme del vago del hombre joven: A y B, células con bolas terminadas á distancia de la cápsula; C, colateral de un axon acabada en globo capsulado.

*Probable oficio de las células con apéndices de bolas.*—¿Qué significación fisiológica atribuiremos á las terminaciones en globos? No hay que disimular que las susodichas fibras globiformes plantean un problema dinámico de difícil solución. Y la dificultad subsistirá mientras no se descubran arborizaciones nerviosas especiales, en contacto con el aparato capsulado esferoidal.

Si todos estos globos acabaran en el estroma conectivo ó en la cubierta del ganglio, podría comparárseles á corpúsculos de Krause de la conjuntiva, destinados á dotar de alguna especie de cenestesia á las porciones no nerviosas de estos focos. Vendrían á representar, por tanto, expansiones periféricas supernumerarias que, en vez de juntarse á los nervios y marchar hacia la piel y las mucosas, tendrían su aparato capsulado terminal en pleno ganglio.

Pero es el caso que la mayoría de las susodichas bolas acaban también en los espacios intercapsulares, así como en plenos haces nerviosos, á distancia de todo corpúsculo ganglionar, y lo que es más extraño, bajo las cápsulas y en íntimo contacto con la célula de origen. Distribución tan heterogénea parece implicar también oficios heterogéneos. Arduo sería, empero, en el estado actual de la ciencia, pretender adivinarlos. De todos modos, la conjetura que surge en el ánimo cuando se medita sobre las varias posibilidades fisiológicas, es que los ganglios sensitivos, por excepción de la regla general (los centros nerviosos son insensibles), están provistos de aparatos cenestésicos ó sensitivos receptores, merced á los cuales pueden enviar á la célula, y después á la médula espinal, alguna excitación particular destinada á regular la inervación simpática de los vasos sanguíneos. Esta excitación, ¿provendría de la excesiva turgescencia endosmótica de las células gangliónicas y de tubos nerviosos, ó acaso de la superabundancia de la congestión vascular fisiológica? Imposible contestar á estas preguntas, sin perderse en los dominios de lo arbitrario.

**Células fenestradas.** – En nuestro reciente trabajo sobre las lesiones de la rabia (1) (trabajo hecho en colaboración de D. Dalmacio García), hemos llamado la atención sobre la existencia en los ganglios raquídeos del perro rábico, pero más especialmente en el ganglio del nervio vago (IX par craneal), de ciertas células gangliónicas, en las cuales la región de origen del axon se muestra acribada de grandes ventanas, entre las cuales las neurofibrillas, á menudo hipertrofiadas, se modelan en cordones cilíndricos anastomóticos. En los animales rábicos, por consecuencia de la afluencia de corpúsculos neuróglicos subcapsulares, las mallas intercordonales se amplían, los haces de neurofibrillas se estiran, y el conjunto se muestra como un plexo de asas complicadas ó una red de anchas y redondeadas mallas. De cualquiera de esos cordones suele brotar el axon, por lo regular más delgado que ellos, y el cual se comporta á la manera ordinaria, aunque á menudo exhibe glomérulo inicial singularmente pobre.

No habiendo visto jamás tan singulares corpúsculos fenestrados en los

(1) S. R. Cajal y D. García: Las lesiones de las células nerviosas en la rabia. *Trab. del Lab. de Inv. biol.*, fasc. 4. Diciembre, 1904.

ganglios normales de ningún animal, ni encontrado noticias acerca de ellos, tanto en los trabajos anatómicos fundamentales de Ranvier, Retzius, Lenhossek, Dogiel, Cajal y Oloriz, Disse, Huber, Holmgren, etc., como en los anatomopatológicos de Van Gehuchten y Nelis, Lugaro, etc., creímos en un principio se trataba de formas patológicas propias y exclusivas de la rabia canina, producidas por la exuberancia formativa de los elementos intracapsulares y la consiguiente irritación productiva del retículo neurofibrillar.

Explorando después los ganglios de dos perros adultos, envenenados crónicamente con las sales arsenicales, volvimos á sorprender los susodichos corpúsculos fenestrados. Concebimos entonces la sospecha de que tal vez los consabidos elementos constituyan un tipo celular normal, susceptible de modificarse algo por condiciones patológicas; y en su consecuencia emprendimos una serie de observaciones en el perro, gato, asno, caballo y hombre normales, encaminadas á determinar las condiciones de aparición y grado de generalidad de tan extrañas formas celulares. Estas observaciones, que piden mucho tiempo y rico material de estudio, no están terminadas aún. Podemos, sin embargo, declarar que los referidos elementos fenestrados constituyen componente normal de los ganglios raquídeos, y muy especialmente de los craneales, en los siguientes mamíferos: perro, caballo, asno, cordero, buey, cerdo y gato, especies hasta ahora exploradas con el método argéntico. En el hombre existen también, pero son más escasos y en general menos complicados que en los demás vertebrados. Verosimilmente las citadas células fenestradas aumentan algo con la edad; mas este punto exige todavía nuevas exploraciones. De todos modos, podemos asegurar que se hallan ya en el perro y cordero desde los tres á cuatro meses, por lo menos, del nacimiento. En el perro de un mes faltan por completo ó están representados por alguna rara y pequeña asa de origen del axon.

Los *elementos fenestrados* aparecen con tal claridad, aun en las preparaciones débilmente teñidas, que se extraña uno de que V. Gehuchten, Lugaro y Holmgren, sabios que han estudiado reiteradamente los ganglios raquídeos en estos últimos años, no los hayan sorprendido. Bien es verdad que el método de Nissl y sus similares impregnan muy mal las expansiones celulares y los cordones de la región fenestrada.

Expongamos ahora algunos detalles de las células fenestradas del perro, caballo y asno, cordero, cerdo, gato, etc.

*Células fenestradas del perro.*—Explorando cuidadosamente los ganglios raquídeos y plexo gangliforme de este animal, preséntase toda una gradación de formas: desde la simple asa ú ojal, situada en la región de origen de la expansión nerviosa, hasta la reticulación complicada de anchas mallas. (Fig. 9).

La disposición más simple encuéntrase en el perro de un mes, consis-

tiendo en un simple desdoblamiento del cono de origen del axon, el cual parece recibir un asa de refuerzo, cuyas neurofibrillas retroceden en gran parte, ó acaso enteramente, al soma. Dentro del ojal alójanse varias células intracapsulares.

Mas según dejamos consignado, tales elementos son rarísimos en dicho animal de uno á dos meses; baste decir que sólo han sido hallados dos en el

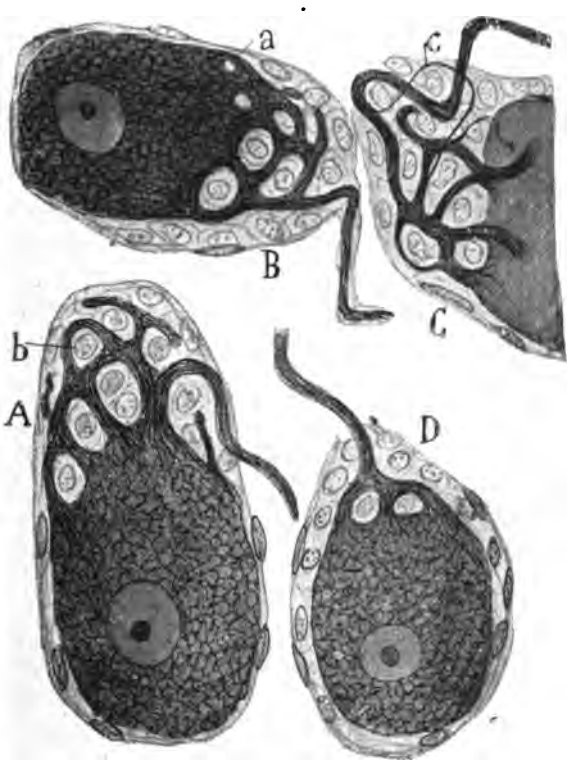


**Fig. 9.—Singulares corpúsculos fenestrados del plexo gangliforme del perro adulto.**

plexo gangliforme del vago y uno en ambos ganglios de Gaserio. En los raquídeos no hemos logrado sorprenderlos.

También en el perro adulto existen formas sencillas, tales como la de la fig. 9, D, que sólo posee dos ojales angostosos y redondos, y otras semejantes á la de la fig. 6, en que el axon exhibía amplia asa de origen. Pero, en general, la mayoría de las células de este género ofrecen un sistema fenestrado más rico y complejo, en el cual las asas se multiplican, se amontonan las unas sobre las otras, como las arcadas de acueducto romano, y dejan

entre sí espacios más ó menos redondeados, rellenos de corpúsculos neuróglicos intracapsulares (fig. 9, A, C). Células hay donde hemos contado hasta diez ventanas, de muy diversas dimensiones.

El espesor de los cordones es muy variable, guardando, por lo común, relación con la amplitud de las ventanas. En efecto, cuando éstas son pequeñas y sólo contienen un elemento neuróglico, los haces neurofibrillares son espesos y cortos (fig. 9, b), haciendo la impresión de un trozo de célula acribado; y al contrario, anchas ventanas donde se congregan varios corpúsculos neuróglicos, tienen por marco más finos cordones. Por excepción, según se notaba en la figura 9, c, aparecen algunos finísimos trabéculos, formados acaso de una ó de dos neurofibrillas nada más.

En cuanto al axon, afecta de ordinario menor espesor que cualquiera de los citados trabéculos, emergiendo indiferentemente del trayecto de uno de ellos. Dada esta relativa delgadez y el considerable número de asas, compréndese que las neurofibrillas de la expansión celular sólo se continúen parcialmente con las de un trabéculo, rara vez con la de dos. En su mayoría, las hebras constitutivas de cada cordón reticular describen arcos que, emergiendo de la célula por un lado, reingresan por otro, reuniéndose á veces á las neurofibrillas de vecinos cordones (fig. 9, A).

Estos hechos, facilísimos de comprobar, así como el estudio de las fases iniciales del fenestramiento, demuestran que las trabéculas de la red no representan un sistema de afluentes del axon, sino que forman simplemente una región acribada y disgregada del soma, cuyas neurofibrillas, distendidas y apartadas por la presión de los elementos neuróglicos neoformados, se han modelado en plexo continuo, comparable al formado por los hacees del tejido conjuntivo.

Sobre el paraje del fenestramiento hay que consignar un hecho interesante. Los susodichos huecos aparecen constantemente en el perro (y también en el asno y caballo, menos á menudo el cordero y vaca) en la región de origen de la expansión nerviosa. Esta circunstancia, junto con el hecho de la pobreza ó ausencia de circunvoluciones del axon en los corpúsculos que nos ocupan, sugieren la idea de que el *fenestramiento representa una disposición homóloga del glomérulo de la expansión nerviosa, y, por consiguiente, un órgano de la célula encaminado á multiplicar la superficie de contacto con las fibras nerviosas aferentes.*

Ya veremos luego que, en otros mamíferos, esta multiplicación de superficies por acribamiento protoplásmico recae asimismo en otros parajes del soma ajenos al nacimiento del axon.

*Células fenestradas en el asno y caballo.*—Encuéntranse también estas células muy abundantes en los solípedos, singularmente en el ganglio del nervio vago.

En general, el aspecto es algo diferente que en el perro. Abundan las células con pocas y delgadas asas, por ejemplo, aquellas en que el axon aparece unido á uno ó dos trabéculos arciformes, largos, llegados de diversas regiones del cuerpo celular (fig. 10). De vez en cuando, sin embargo, aparecen corpúsculos complicadísimos, como el reproducido en la figura 11, en el cual se veía un plexo de anchas y laberínticas mallas, compuesto de trabéculos anastomosados, de muy diverso grosor, uno de los cuales se continuaba con el axon. Frecuentemente se perciben ojales ó hendimientos en el trayecto de esta expansión (fig. 10, c) ó de cualquiera de los cordones de la red. Las neurofibrillas, muy ostensibles, pasan de un trabéculo á otro y forman kiasmas complicados en los puntos de cruce.

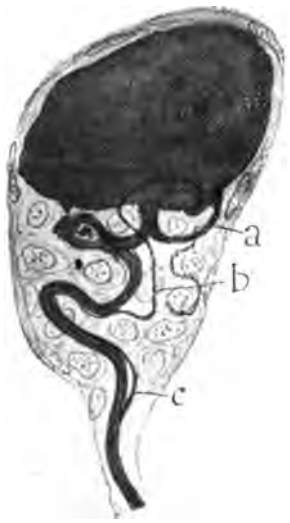

Fig. 10. – Célula fenestrada del plexo gangliforme del asno: a y b, asas; c, ojales longitudinales del axon.

El estudio de estos singulares elementos fenestrados del caballo y asno ha traído á nuestra memoria una observación aislada y casi olvidada de Hans Daae (1). Este autor, á la sazón estudiante de medicina, sorprendió á los sabios, allá por el año 1888, con el hallazgo, en los ganglios raquídeos del caballo, de una curiosa disposición del origen del cilindro eje. En su sentir, en la mayoría de las células, el axon emana directamente del soma á la manera ordinaria; pero, en otras, esta expansión se formaría por convergencia de un grupo de raíces ó tubos medulados, nacidos en diversas regiones del contorno protoplásmico.

Examinando los dibujos de este autor, aparecen las citadas raícillas del axon serpenteantes, meduladas, á menudo larguísimas, engendrando, en fin, según la frase de Daae, un *ovillo fibrilar*. No da este sabio detalles del modo de origen de los trabéculos concurrentes á la expansión principal, ni es posible determinar, en presencia de las figuras anejas al texto, si los parajes en que cesan los referidos tubos de origen representan positivamente continuaciones con el protoplasma somático ó meras secciones microtómicas del glomérulo, ó, en fin, porciones pálidas de las fibras por defectuosa preparación. Hay, sin embargo, entre las varias figuras de la citada monografía, alguna que recuerda demasiado los corpúsculos fenestrados para no sospechar que

(1) HANS DAAE: Zur Kenntniss der Spinalganglienzellen beim Säugethier. *Arch. f. mickros. Anat.*, Bd. XXXI, 1888.

este excelente observador se vió en presencia del mismo hecho que nosotros; la coincidencia es tanto más sorprendente cuanto que Daae hace notar también que los cordones ó tubos medulados de origen suelen afectar mayor espesor que el axon adonde van á parar. Acaso, tiempos después, este sabio, en vista de la incredulidad general con que fué recibido su hallazgo y de la imposibilidad de confirmarlo en otros mamíferos, acabara por abandonar un dictamen que, dado el ambiente científico de entonces, debió parecer á los neurólogos extraordinariamente paradógico. De todos modos, no sabemos

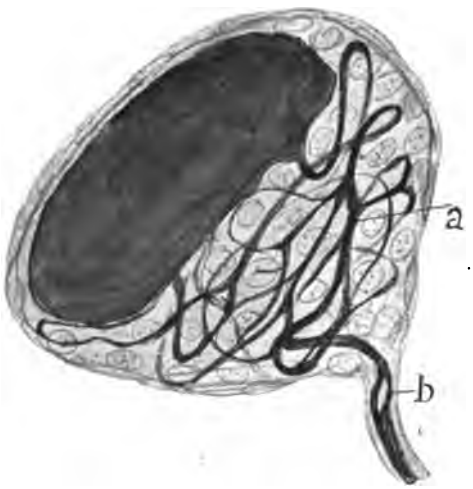


**Fig. 11.—Célula del plexo gangliforme del asno, donde se veía un sistema de asas complicadísimas.**

que Daae, en presencia de las observaciones posteriores de V. Lenhossek, Dogiel, Retzius, las nuestras, etc., que denegaban ó criticaban tan extraña interpretación, se aprestase á defenderla con preparaciones ó razonamientos demostrativos.

Naturalmente, habiendo trabajado Daae con un método tan imperfecto y poco revelador como la fijación ósmica (disociación en la glicerina acética), no es de extrañar incurriera en algunas equivocaciones, tales como: atribuir vaina medular á cordones protoplásmicos desnudos, prestarles trayecto flexuoso y hasta espiroideo, cosa muy excepcional, y, sobre todo, suponer que concurren en su totalidad á la formación del axon, cuando es evidente (hasta en los dibujos de Daae) que muchos de ellos describen asas que comienzan y terminan en el protoplasma del corpúsculo gangliónico. Además, las figuras de Daae, publicadas antes del descubrimiento del glomérulo, se parecían

demasiado á éste para que los neurólogos, desconfiados de comprobarlas en el conejo, gato y perro, no las atribuyeran á una visión incompleta de la disposición inicial de la expansión nerviosa. De todos modos, hora es ya de hacer justicia al olvidado observador que supo, á pesar de lo imperfecto del método utilizado, descubrir una disposición morfológica interesante de los ganglios raquídeos. Gracias hoy al nuevo método, la duda es imposible. La coloración de la célula y sus asas en café ó negro sobre fondo amarillo transparente es tan intensa, tan elegante, tan fina, que basta una rápida ojeada á la preparación para saber á qué atenerse. En este punto el proceder del nitrato de plata deja muy atrás en virtualidad expresiva y en constancia de resultados, al en otros tiempos indispensable método de Ehrlich.

Añadamos aún que las figuras del texto, lejos de ser esquemas, quedan muy por debajo de las preparaciones, desde el punto de vista de la claridad, belleza y contraste de las partes coloreadas.

*Células fenestradas en el carnero.*—Son muy abundantes hasta en los ganglios raquídeos, donde adoptan formas que desvían algo de las del perro, asno y caballo.

En la fig. 12 presentamos algunas de las más instructivas.

Como tipos más frecuentes pueden considerarse los de la fig. 12, B, D. El axon, desprovisto de glomérulo ó con pocas revueltas iniciales, llega al espacio subcapsular, se bifurca ó trifurca, y se descompone en una vasta y complicada red de anchas é irregulares mallas, cuyos trabéculos, de muy diverso grosor, penetran en la célula por varios parajes, generalmente distantes entre sí. Analizados los cordones, obsérvanse bien sus neurofibrillas, advirtiéndose también que, en su mayoría, describen arcos destinados á juntar regiones diferentes del protoplasma.

En otras células (fig. 12, C), el aparato reticular ó porción fenestrada carece de relaciones con el axon, residiendo en una región diferente del arranque de éste. Con menos frecuencia (fig. 12, E, a) las asas independientes son escasas, aisladas y de bastante finura. En corpúsculos semejantes, no es raro que la porción originaria del axon ofrezca algún ojal ó raíz supernumeraria. En fin, casos hay en que el protoplasma fenestrado, extendido por una gran parte de la célula, sólo mantiene finas ataduras con el axon (fig. 12, A).

En cuanto á su tamaño, el aparato fenestrado ofrece grandes variaciones. Es de notar que, de todos los animales explorados, es el cordero el que nos ha demostrado los fenestramientos más extensos y ricos en mallas. En ocasiones, la reticulación, singularmente recia y complicada en la región de origen del axon, rodea, adelgazándose, la totalidad de la célula (fig. 12, B). Tampoco es raro observar trabéculos gruesos con kiasmas complicados que diseminan sus hebras en otros más finos, ni neurofibrillas, al parecer inde-

pendientes, qne enlazan entre sí los trabéculos gruesos ó desaguan en el axon y la célula (1).

Ocioso es advertir que las células fenestradas poseen un gran número de corpúsculos neuróglicos subcapsulares, los cuales rodean á veces enteramen, te el soma, extendiéndose en forro subcapsular de aspecto epitelióideo y rellenando todos los huecos de las asas.

Mencionemos aún la existencia de tipos mixtos fenestrados y con dendritas cortas (fig. 12, c), y fenestrados y provistos de finísimos hilos terminados en bolas. En la figura 6 presentamos un corpúsculo, en el cual los filamentos globiformes procedían de un sistema de finísimos cordones ó asas que enlazaban el axon con diferentes regiones del protoplasma.

*Vaca.*—Adviértense las mismas disposiciones que en el cordero, pero son mucho más difíciles de analizar por el tamaño gigantesco de las células y la longitud y complicación de itinerario de las asas. En general nos ha parecido que el sistema fenestrado posee en los bovidos cordones más largos y menos anastomosados que en el cordero y perro, ocurriendo á menudo que las asas describen complicados trayectos en torno de la célula y establecen comunicación entre regiones muy apartadas del protoplasma. En las vastas mallas resultantes acumúlanse también los pequeños elementos subcapsulares. El axon puede ser independiente de las asas, y á menudo resulta difícil diferenciarlo de los cordones del aparato fenestrado. Sin embargo, aun cuando poco frecuentes, hállanse también en la vaca redes ó aparatos ansiformes, ricos y densos.

*Aparato fenestrado en el cerdo.*—Nos ha parecido menos abundante que en el cordero, vaca y caballo, y también de muy inferior complicación. De ordinario se reduce á dos ó tres asas recias, flexuosas, de las cuales parte la expansión funcional.

*Aparato fenestrado en el gato.*—Se parece notablemente al del perro, pues como en éste, las ventanas suelen ser poco extensas y los cordones recios. Hasta ahora sólo hemos hallado estos corpúsculos en el plexo gangliforme del vago. Ni en el ganglio de Gaserio ni en los raquídeos los hemos sorprendido.

*Aparato fenestrado del hombre.*—En las personas jóvenes, el sistema fenestrado es mucho menos frecuente que en los animales, y en general afecta

(1) Según carta recibida del Dr. C. Franca, de Lisboa (1.° de Marzo), quien ha aplicado recientemente con buen éxito nuestro proceder á la demostración de las neurofibrillas del zorro rábico, también en los ganglios enfermos de este animal se encuentra el tipo fenestrado descrito por nosotros en el perro hidrófobo (Diciembre de 1904): las redes son á menudo finas y complicadas. El mismo día en que recibimos su epístola, tuvimos el gusto de expresarle que las células fenestradas, consideradas por nosotros como un tipo anatomopatológico del can rábico, representan en realidad una modalidad morfológica normal.

gran sencillez. Los tipos que dibujamos en la fig. 13 proceden del plexo gangliforme del pneumogástrico; en los focos raquídeos no lo hemos visto aún con absoluta claridad. Tampoco en el ganglio de Gaserio aparecen.

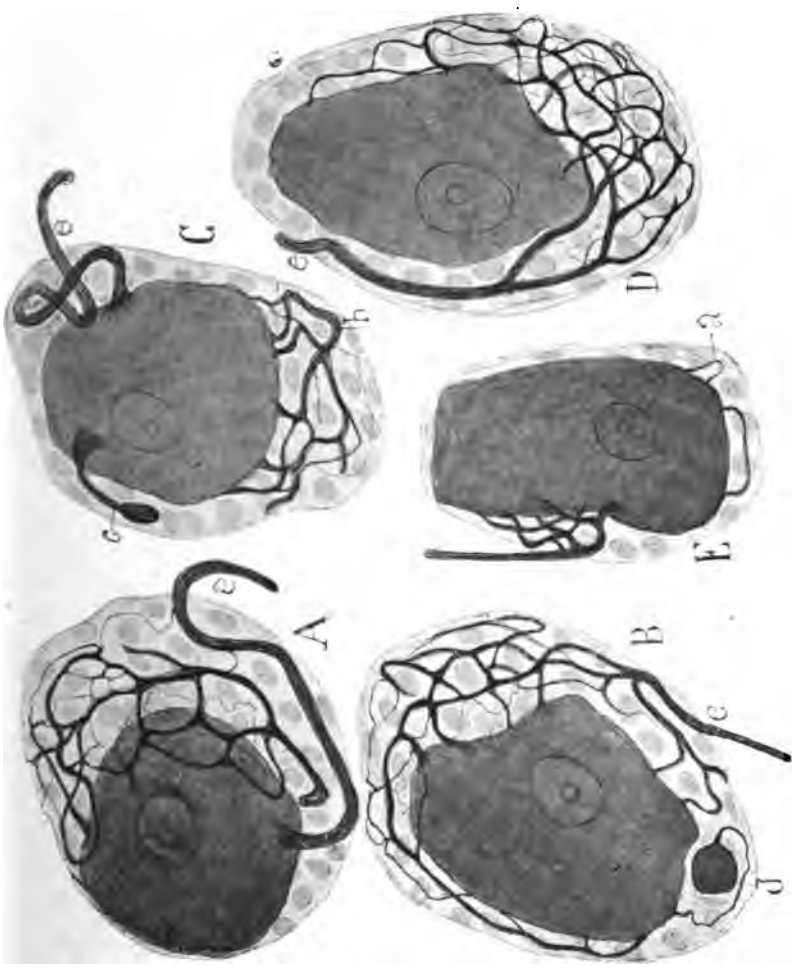


Fig. 12.—Diversos tipos de células fenestradas en los ganglios raquídeos del cordero de un año.

Una de las formas más frecuentes es la constituída por un glomérulo nervioso, al cual concurren una ó dos asas finas, brotadas en diversos parajes del soma (fig. 13, D, c, f, F). Una de las asas, según se verá en *f*, puede nacer y morir en el axon, representando, por consiguiente, una especie de ojal prolongado de esta expansión.

En otras células, dicho aparato ansiforme está representado por la bifurcación inicial del axon, cuyas raíces emanan de puntos apartados de la célu-

la (fig. 13, G). Empero, en ciertos elementos, el sistema fenestrado, un poco más complejo puesto que consta de cinco asas, parece independiente del axon (fig. 13, E).

En el hombre anciano, la disposición fenestrada nos ha parecido mucho más frecuente y complicada. En la fig. 14 presentamos dos corpúsculos de

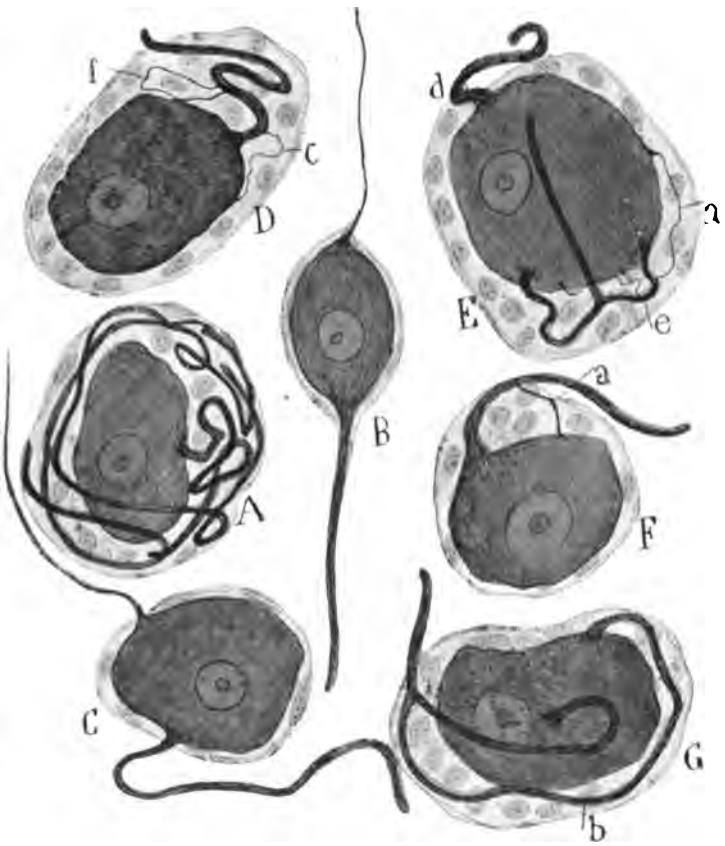


**Fig. 13.—Diferentes tipos de células tomadas del plexo gangliforme del vago del hombre adulto: A, variedad glomerular normal; B y C, células bipolares; D, E, F y G, células fenestradas con amplias asas.**

este género; en *A* se veían asas independientes brotadas en los extremos de la célula, mientras que en la región opuesta, de donde verosímilmente nacía el axon, aparecían varios arcos complicados, finos y espesos. La expansión nerviosa, antes de emerger de la cápsula, daba dos vueltas en torno del cuerpo celular.

Más complicado todavía, y recordando enteramente la disposición tan

notable del cordero, se ofrecía el aparato fenestrado en la célula *B* (fig. 14). El corte pasa entre el cuerpo protoplásmico y el aparato reticular, presentándose éste de frente y completamente separado del soma. Las mallas son anchas, angulosas, y las trabéculas finas en unos puntos, recias en otros. El axon desemboca en la red.

En el hombre, como en los animales, los elementos fenestrados exhiben una corteza de pequeños corpúsculos subcapsulares, especialmente acumu-

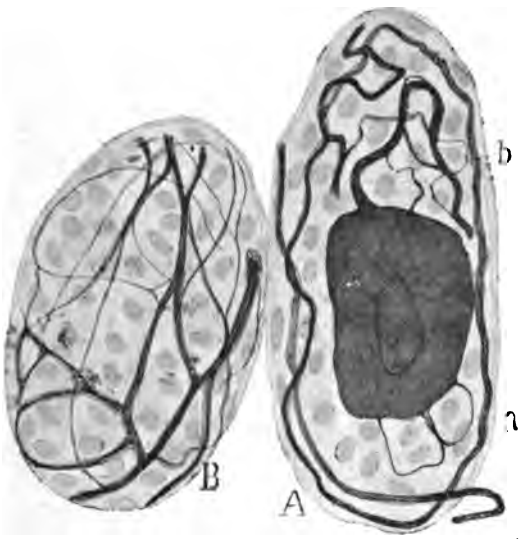


**Fig. 14.—Células fenestradas del hombre anciano (sesenta años): A, corpúsculos provistos de asas finas y axon pericelular; B, sistema de asas aislado, por sección, del resto de la célula.**

lados en la región de las asas. Igualmente se aprecia que, paralelamente á la riqueza en asas, simplifícase el curso de la expansión nerviosa.

En fin, en el conejo no hemos comprobado la existencia de células con agujeros ni siquiera en el foco del vago que es el ganglio más predispuesto á contenerlas.

En resumen, la exploración, no completa todavía, del sistema fenestrado en los mamíferos, prueba la existencia en los ganglios raquídeos y craneales de un tipo celular, cuyo protoplasma periférico, y singularmente el emplazado en el territorio de origen del axon, se extiende en cordones y redes que parecen salir al encuentro de las arborizaciones pericelulares de fibras nerviosas aferentes. Los citados corpúsculos caracterízanse también por la extraordinaria riqueza de células satélites ó subcapsulares, las cuales rellenan

todos los huecos del aparato fenestrado y se extienden á menudo por la totalidad del espacio anular subcapsular.

El papel fisiológico desempeñado por estos diminutos elementos pericelulares debe ser importante, dada su riqueza y la intimidad de conexiones con el protoplasma nervioso. Desgraciadamente, nuestro proceder no los colorea ni poco ni mucho. Tampoco hemos logrado impregnarlos con el de Golgi; y sin embargo, la averiguación de los atributos de semejantes elementos es de toda necesidad. Sólo cuando se esclarezca la morfología y conexiones de las células satélites de los elementos gangliónicos fenestrados y se conozca la disposición de las fibras nerviosas aferentes (si realmente existen, como parece probable) repartidas en las consabidas ventanas, estaremos en posesión de los datos necesarios para formular una hipótesis racional sobre la significación fisiológica de tan curiosa *simbiosis neuróglico - nerviosa;* simbiosis que recuerda no poco las tan notables descritas por Holmgren en las células de los invertebrados (teoría del *neurospongium).*

Fig. 15.—Célula del plexo ganglíforme del vago donde se inicia el proceso de irritación senil: a, pseudo dendritas; b, células subcapsulares; c, arborización nerviosa pericelular.

De todos modos, cualquiera que sea el valor dinámico de la descrita disposición, un hecho nos parece indubitable: que el fenestramiento reemplaza y es disposición homóloga al glomérulo del axon. De conjeturar es, por consiguiente, que sirva para los mismos oficios, es decir, para establecer conexión con arborizaciones nerviosas aferentes, semejantes á las periglomerulares halladas hace tiempo en los ganglios raquídeos por nosotros y Oloriz, y confirmadas por Retzius. Mas, repetimos, tales arborizaciones, por probables que sean, están todavía por demostrar dentro de los fenestramientos.

Cuanto al origen de los fenestramientos, una opinión se impone. A nuestro juicio, no sólo las hoquedades protoplásmicas, sino hasta el modelamiento del glomérulo, son obra exclusiva de las células satélites. Pero de este punto trataremos más adelante.

**Células desgarradas ó seniles.**—Cuando se examina el plexo ganglíforme del hombre que pasa de sesenta años, obsérvanse, según dejamos dicho, las células fenestradas más numerosas y complicadas; pero lo que más llama nuestra atención es la aparición de un tipo celular nuevo, ausente en la época juvenil, y al que, por la singular disposición de su contorno, co-

roído y socavado por los corpúsculos satélites, denominamos *célula desgarrada* ó *senil*.

En general, los elementos desgarrados aparecen, por comparación con los sanos, más pequeños y rodeados de formidable pléyade de elementos satélites. Nos ha parecido también que los fenestrados sufren más á menudo que los demás el singular proceso que nos ocupa; el cual se caracteriza por el festoneamiento del contorno protoplásmico, del cual brotan infinidad de apéndices radiados (figs. 15 y 16) de contornos angulosos y con espesamientos moldeados á los intersticios de la pléyade de satélites. De muy diversa for-

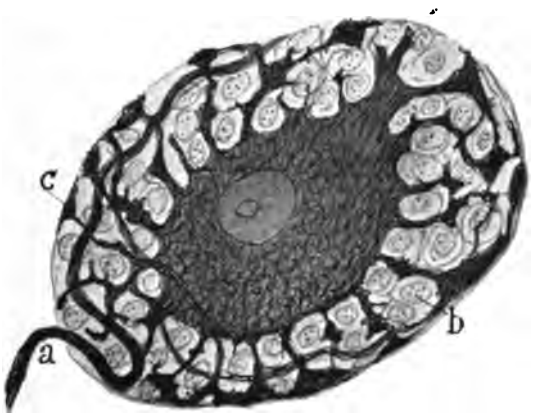


**Fig. 16.—Otra célula más adelantada en su proceso de transformación senil.**

ma, espesor y longitud, son las expansiones: cortas y finas son las unas; otras, por lo contrario, afectan mayor longitud y grosor, bifurcándose á menudo y terminándose, á favor de placa ó cono reticulado, debajo de la cápsula. A menudo, durante el itinerario ó al acabar en la periferia, reciben asas anastomóticas, procedentes de otras expansiones análogas. Algunos de estos brazos constituyen largos cordones infracapsulares (fig. 16), que á su vez pueden enlazarse en su camino con vecinos apéndices. El axon suele emerger de una asa, pero frecuentemente nace de cualquiera lado del soma, no siendo raro que conserve algunas revueltas iniciales, extendidas por entre la avalancha de corpúsculos subcapsulares. En fin, el proceso recae, tanto en las células grandes, como en las pequeñas, y lo mismo en los elementos glomerulares comunes que en los provistos de dendritas terminadas en bola (figura 17, b). Así, no es raro sorprender células entre cuyos apéndices radiados encuéntranse esferas terminales que han resistido á la acción corrosiva de los elementos satélites.

¿Cómo se inicia tan singular transformación? En las figuras 15 y 17 mostramos elementos en que el proceso, poco acentuado aún, revela todas sus fases. Comienza por la proliferación activa de las células satélites, que engendran una muralla pericelular; luego, las neurofibrillas, como excitadas por alguna acción especial de los referidos elementos, emiten brotes espinosos que se insinúan en los intersticios de la pléyade pericelular, modelándose á sus curvilíneos contornos; más adelante, las expansiones crecen, se ramifican y engendran esa vasta construcción de trabéculas intersticiales, limitada por la cápsula, según mostramos en la fig. 16. No más en contadísimos elementos hemos sorprendido, como fenómeno inicial, la proyección de brazos ansulares (fig. 18, c), aun cuando en este caso no sea posible excluir en absoluto la preexistencia de los apéndices.

**Fig. 17.—Una célula gangliónica avegentada (hombre de sesenta años): a, apéndice neoformado; b, bolas terminales.**

En fin, cuando el proceso llega á su apogeo, el soma se empequeñece y atrofia, y las neurofibrillas, diseminadas por los cordones, parecen haberse filtrado por los intersticios de la pléyade satélite. Diríase, en ciertos casos, que toda la célula se ha convertido en tractos reticulados intersticiales. Posible es que en edad más avanzada (por ejemplo, en el anciano de setenta ó más años), las neuronas gangliónicas, agobiadas por las pléyades subcapsulares, acaben por sucumbir y sean reabsorbidas.

Recientemente hemos examinado los ganglios de dos ancianos de ochenta y ochenta y cinco años, respectivamente, y, cosa extraña, las células desgarradas han aparecido en los *ganglios de Gaserio*, pero no en el *plexo ganglíforme del vago*, donde, según era de presumir, dominaban las neuronas incoloreables. Esta inconstancia de la lesión en determinados centros nos prueba que la ley de su presentación sólo podrá esclarecerse allegando nuevas y más completas observaciones, y aportando sobre todo datos relativos á la enfermedad que precedió á la muerte, y los cuales nos han faltado en varios de los cadáveres examinados.

El tipo morfológico que acabamos de exponer es muy probable se encuentre también en otros mamíferos decrépitos, tales como el caballo, asno y perro que pasen de los catorce años. Pero no hemos podido proporcionarnos todavía material apropiado para someter esta apreciación á la piedra de toque de la experiencia.

**Células bipolares.**—En los ganglios plexiformes del hombre hemos hallado también, aunque con rareza, legítimos elementos bipolares, comparables á los residentes en los embriones.

Según mostramos en la fig. 13, *B*, estas células están provistas de fina cápsula exenta de corpúsculos subcapsulares y de dos expansiones: gruesa y periférica la una, fina y central la otra. En la célula *C* (fig. 13), ambos apéndices emanaban de un mismo lado del protoplasma, reproduciendo las formas de transición embrionarias de la bipolaridad á la monopolaridad. De ordinario semejantes elementos viven solitarios en los cabos del ganglio, oprimidos por haces de tubos nerviosos. Por lo demás, ya Dogiel mencionó la existencia de parecidos elementos en los ganglios del gato.

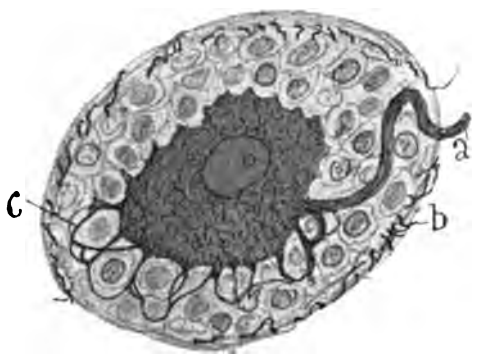


Fig. 18.—Célula gangliónica vieja, provista de asas pericelulares.

**Corpúsculos caducos.**—En fin, según indicamos al principio, los ganglios del hombre anciano ofrecen bastantes elementos rellenos de granos pigmentarios que resisten á la coloración por el nitrato de plata. En poquísimos de ellos se ha logrado advertir la expansión nerviosa. Ignoramos si tales corpúsculos, pobres en pléyades capsulares ó exentos de ellas, han perdido, con la presencia de su materia argentófila, todo resto de vitalidad.

**Fibras nerviosas aferentes, ramificadas en el ganglio.**—Además de los tipos celulares que dejamos descritos, revelan también nuestras preparaciones arborizaciones nerviosas de fibras aferentes y nidos pericelulares semejantes á los descritos hace tiempo por nosotros, Dogiel y Retzius en la rata y gato.

*Arborizaciones ó nidos pericelulares.*—Son comunísimas en el hombre, señaladamente en el plexo gangliforme del vago, y corresponden á la variedad de ovillo bien descrita por Dogiel en el gato. Según se aprecia en la fig. 19,

c, b, dos ó más fibras finas, ameduladas, abordan el corpúsculo sensitivo, atraviesan la cápsula y, una vez por debajo de ésta, describen asas y vueltas en torno del soma y por encima del glomérulo. Las ramificaciones son poco frecuentes, pero no faltan nunca (fig. 20), efectuándose comunmente en ángulo agudo. En ocasiones, una fibra, después de haber formado parte de un ovillo pericelular, abandona la cápsula para colaborar en otros ovillos (figura 19, c).

En todo caso, perseguidas las citadas fibras hacia su origen, se comprueba su procedencia de axones más espesos, al parecer amedulados, desprendidos de los manojos de substancia blanca.

Los citados ovillos reconócense tanto en los corpúsculos ordinarios de glomérulo sencillo, como en los de bolas. En la fig. 20 mostramos el plexo ner-

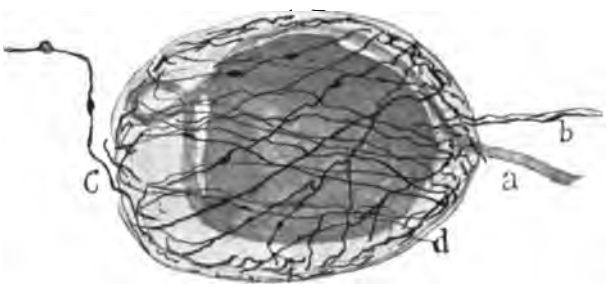


Fig. 19.—Arborizaciones nerviosas pericelulares de las células gangliónicas humanas (ganglio del vago).

vioso, ofrecido por un corpúsculo grande, bajo cuya cápsula se mostraban rosarios de esferas.

Tampoco faltan en las células fenestradas, en las cuales las fibrillas nerviosas terminales yacen por fuera de la pléyade capsular satélite, y, al parecer, sin contacto del cuerpo celular. A veces, nos ha parecido que la mayoría de las fibras del ovillo residen encima de la cápsula. La distancia entre dichas arborizaciones y el protoplasma del corpúsculo sensitivo se hace enorme en las *células desgarradas ó seniles*, en las cuales se impregnan bastante bien las referidas fibras nerviosas; lo que, dicho sea de pasada, denota la gran resistencia de las mismas á la degeneración y la ninguna influencia que sobre ellas ejercen las células satélites.

*Placas ó arborizaciones terminales extracelulares.*—En los ganglios del hombre repáranse, de vez en cuando, en los espacios intercelulares, masas ó conglomerados de núcleos entre los cuales se observan fibras finas, notablemente varicosas y dispuestas en asas y revueltas complicadas (fig. 8, C). En algu-

nos casos, según cabe apreciar en la fig. 8, D, las fibras de origen de semejantes plexos procedían en ángulo recto de tubos nerviosos, gruesos y medulados, notándose que cada uno de éstos es susceptible de generar varias colaterales arborizadas.

Grandes son las variedades de estos plexos en punto á extensión, forma y complicación. A veces engendran entre las cápsulas de vecinos elementos pequeños conglomerados de hilos flexuosos y varicosos, casi desprovistas de ramificaciones; en otras ocasiones, el plexo es más extenso y singularmente rico en arborizaciones.

Ignoramos la significación y conexión de semejantes plexos, dentro de los cuales hasta ahora no hemos podido hallar ni dendritas ni células nerviosas con quienes pudieran conexionarse. Demanda todavía este punto nuevas y más atentas pesquisas, no sólo con el proceder argéntico, sino con los de Ehrlich y Golgi. Por lo demás, fibras ramificadas al parecer entre las células ganglionares han sido ya citadas por Retzius.

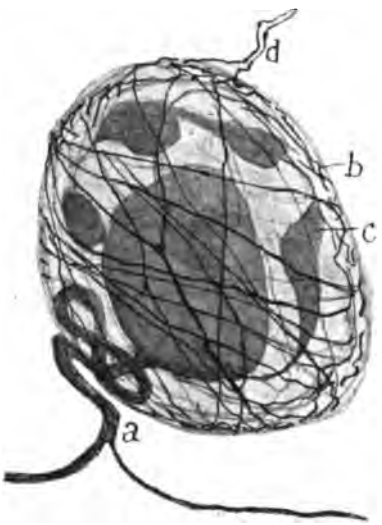


**Fig. 20. — Célula gangliónica del hombre (plexo gangliforme del vago) provista de bolas y arborizaciones pericelulares.**

**Significación probable de las células endocapsulares.**—Antes de terminar este trabajo, queremos exponer algunas reflexiones acerca del papel fisiológico desempeñado por las células satélites ó subcapsulares. Según se sabe desde nuestras investigaciones sobre la corteza cerebral cerebelosa y médula espinal (1), confirmadas por Lugaro (2), Marinesco y otros observadores, muchas células nerviosas están íntimamente rodeadas por una pléyade de pequeños corpúsculos neuróglicos, que designamos entonces con el nombre de *células satélites*. Más adelante, nosotros y Oloriz (3) sorprendimos, bajo la cápsula de las células ganglionares raquídeas, singularmente en la región glomerular, ciertas células fusiformes ó estrelladas, coloreables por el azul de metileno y algo semejantes á los elementos satélites del eje cerebro-espinal. Semejantes corpúsculos endocapsu-

(1) S. R. Cajal: Sobre las relaciones de las células nerviosas con las neuróglicas. *Rev. trim. micrógr.*, tom. I, 1896.
Véase también: Algo sobre la significación fisiológica de la neuróglia. *Rev. trim. micrógr.*, tom. II, 1897.
(2) Lugaro: *Riv. di Patol ner. e mentale*, p. 10, 1896.
(3) *Loc. cit.*

lares, comprobados por Retzius (1), Lugaro y otros, desempeñan un papel muy importante en los procesos patológicos de los ganglios. Según V. Gehuchten y Nelis (2), los *nódulos rábicos*, es decir, esos conglomerados de corpúsculos pequeños que, durante la infección hidrofóbica, se formanen torno de las células ganglionares del perro, representarían verosímilmente elementos satélites neoformados.

Los citados elementos satélites, cuya distribución es muy extensa en los centros nerviosos, y que acaso no falten en torno de ninguna neurona, corresponden también á esas pléyades de fagocitos señaladas por diversoautores, y singularmente por Metchnkoff en la vecindad de las células nerviosas, seniles ó en vías de atrofia. Pero en estos procesos regresivos de la neurona no está fijado aún el papel desempeñado por los corpúsculos satélites; así, mientras Metchnkoff (3), estima que los *neuronófagos* (así llama á nuestras células satélites, que toma equivocadamente por macrófagos emigrados), destruyen y digieren activamente el protoplasmas nervioso, Marinesco (4) cree que se limitan á llenar, por neoformación compensadora, el hueco resultante de la atrofia del corpúsculo decrépito. Parecida opinión sostiene Exposito (5), que niega resueltamente la neuronofagia, aunque admitiendo en las células satélites ó neuróglicas una cierta acción disolvente sobre el protoplasma de las neuronas muertas ó caducas.

El conjunto de estos hechos y la demostración dada hace tiempo por nosotros, de que las células satélites representan elementos normales de los ganglios y demás centros nerviosos, plantean, según dejamos dicho, la cuestión del fisiologismo de los citados corpúsculos pericelulares.

Claro está que, hoy por hoy, no puede pasarse todavía de conjeturas. Permítasenos, empero, adelantar una, que, si llegara á confirmarse, tendría la ventaja de esclarecer ciertas disposiciones morfológicas tardías de las neuronas, la génesis del estado desgarrado de los corpúsculos seniles, y, en fin, la producción de tubérculos rábicos y nódulos pericelulares de Babes, no sólo en la rabia sino en diversos envenenamientos y procesos patológicos.

A nuestro parecer, la célula satélite desempeña en el modelamiento de la neurona una misión algo parecida á la de los *osteoclastos* en el retoque arquitectural definitivo del hueso. Sólo que no obrarían á semejanza de éstos, co-

(1) G. Retzius: Weiteres zur Frage von den freien Nervenendigungen und anderen Structurverhaltnisen in der Spinalganglien. *Biol. Unters.* N. F. Bd. IX, 1900.

(2) *V. Gehuchten et Nelis:* Les lesions histologiques de la rage chez les animaux et chez l'homme. *Bull. de l'Accad. Roy. de Med. de Belgique*, 1900, pág. 31.

(3) *E. Metchnikoff:* Etude sur la nature humaine. París, 1903.

(4) *G. Marinesco:* Mecanisme de la senilité et de la mort des cellules nerveuses. *Acad. des Sciences. Seance, 23 Abril* 1900. Véase también: Etudes histologiques sur le mecanisme de la senilité. *Rev. gener. des Sciences*, 30 Decem. 1904.

(5) *Exposito.* La Neuronofagia. *Manicomio interprovinciale, V. E. 11, in Nocera Interiore.*

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA



rroyendo, sino al revés, estimulando la nutrición y crecimiento de las neurofibrillas y determinando, por consecuencia, importantes cambios morfológicos en el contorno del soma y expansiones. A esta influencia estimulante, que podría compararse á la excitación táctil de los leucocitos, responderían las neurofibrillas estirándose y alargándose en la dirección de la menor resistencia, es decir, por los espacios que dichos corpúsculos satélites dejan libres en las lagunas pericelulares. Comprenderíase de este modo la creación del glomérulo inicial del axon en las células ganglionares raquídeas, las curvas y cayados de origen de los cilindros ejes (neuronas del eje cerebro-raquídeo), la producción tardía de dendritas en el soma gangliónico, y en fin, la génesis del estado fenestrado en los ganglios sensitivos. Naturalmente, una parte del resultado sería también debido á la presión mecánica ejercida por los elementos neuróglicos, presión que, llegada á cierto grado, podría provocar la formación de agujeros, asas y fosetas (células fenestradas y desgarradas).

Mas para esclarecer las variaciones morfológicas que acompañan á la senilidad y á los estados patológicos, hay que admitir, además, que la citada actividad modeladora de los corpúsculos satélites está reglada por algo cuyo origen debe buscarse en el protoplasma neuronal, especie de substancia antimitosígena que sufriría libraciones y eclipses, según el estado de los procesos nutritivos.

Así, en la época de la madurez de la vida y en el estado de salud, dicha substancia enfrenadora de la mitosis de los corpúsculos satélites, elaboraríase en gran cantidad; y en su virtud las pléyades neuróglicas pericelulares mantendrían con pocas variantes su caudal originario, no dando ocasión á metamorfosis importantes en la morfología celular. Mas, arribada la decrepitud ó el estado patológico, la citada materia enfrenadora disminuiría notablemente en los elementos gangliónicos más fatigados, y roto el dique contentor de las células satélites, éstas prosperarían activamente, penetrando mecánicamente en el protoplasma y excitando el crecimiento de las neurofibrillas que, derramadas en proyecciones amiboides por entre la corteza neuróglica, llegarían hasta la cápsula. La singular riqueza de corpúsculos satélites en los elementos fenestrados, así como en los dotados de dendritas intracapsulares, podría explicar por qué el estado desgarrado prefiere estas categorías ganglionares.

Parece á primera vista que las alteraciones morfológicas de las células seniles no reclaman otro elemento de explicación que la influencia de la presión mecánica operada por los elementos satélites sobre el contorno neuronal; pero, á nuestro juicio, esto no es suficiente. En presencia de las células satélites, las neurofibrillas reaccionan vigorosamente, dado que se estiran, encorvan, hipertrofian, cambian el arreglo de sus haces, avanzan hacia la

cápsula, etc., como si á la excitación mecánica respondieran con un acto de amiboidismo. Esto se comprueba, sobre todo, durante la infección rábica, en que grupos de neurofibrillas irritadas abandonan el soma y engendran nuevas dendritas. Tampoco la formación glomerular normal puede comprenderse si no se acepta que las neurofibrillas del axon, estimuladas por los elementos satélites, crecen á lo largo, viéndose obligadas á describir revueltas subcapsulares.

Madrid 15 de Marzo de 1905.

# LA ANTITOXIA ESPECIFICA RENAL

(NOTA PREVENTIVA)

POR

A. P. Y SUÑER

Profesor de Fisiología de la Facultad de Medicina de Sevilla.

---

## Acción inhibidora de la sangre urémica sobre la secreción urinaria (1).

La existencia de la secreción interna renal es todavía problema fisiológico de los más discutidos. Autores hay, como Meyer, Vitzou, Fraenkel, Tanuelle, Teinier, Gilbert y Carnot, que la afirman, suponiéndola de análoga naturaleza que la secreción tiroidea, por ejemplo; otros, como Chatín, Guignard, Stern y Lewaudowsky, la niegan en absoluto.

En estos términos la cuestión está mal planteada; no debemos preguntarnos *todavía* si el riñón produce un segregado — á más de la orina — que vierte al aparato circulatorio, así como aquélla pasa á la luz de los conductos uriníferos y por ellos es conducida al exterior. Si interpretamos debidamente la labor experimental realizada en los últimos quince años acerca de la supuesta secreción interna renal, deduciremos que no hay experimento alguno—aparte los discutidos de Vitzou, de los cuales nos ocuparemos en ulterior trabajo — que nos demuestre otra cosa que el poder antitóxico del riñón. En efecto, si nos prueban que los animales sobreviven mucho más á la ligadura doble de los uréteres que á la nefectomia total, y que después de esta operación se obtienen también supervivencias más largas con las inyecciones de extractos glicéricos ó macerados salinos renales ó de suero emulgente, no nos dan más que una demostración del poder antitóxico de los riñones.

Para llegar al concepto de la *secreción interna renal*, se han forjado las indicaciones experimentales. Debemos, por lo tanto, reconducir la cuestión á

(1) Recibido en la Redacción el 28 de Abril de 1905.

sus verdaderos términos y comenzar el estudio de las influencias intraorgánicas de la actividad glandular del riñón, investigando el mecanismo por el cual se desarrolla su actividad antitóxica. Este es el punto verdaderamente importante, pues saber si esta acción se completa *in situ* ó si parte de esta antitoxia se realiza en la misma corriente sanguínea, es problema ulterior y de menos interés fisiológico.

Desde luego puede afirmarse rotundamente que en el riñón no se forma un *segregado* que se encargue de determinadas acciones sobre el proceso nutritivo. La secreción de las glándulas cerradas se extiende por el círculo sanguíneo y en el *total* organismo desarrolla su influencia metabólica. La función del riñón, en lo que tiene de interna, es de antitoxia localizada en el órgano en que se desarrolla; es en este sentido idéntica á la función fundamental del hígado. Claro está que esta antitoxia influye secundariamente sobre el general proceso nutritivo; pero es esta una acción indirecta, igual á la que realiza todo órgano, que, al separar del medio interno los elementos que necesita para su nutrición y trabajo y al cederle sus productos residuales, es causa de una modificación química en este medio interno, modificación que debe influir sobre la actividad del resto del organismo. «La linfa y la sangre circulando por todo el cuerpo recogen ciertas substancias procedentes de los tejidos y les ceden otras. La composición de estos humores debe venir constantemente, ya que en los diferentes órganos—glándulas salivales, hígado, riñones, glándulas sexuales, músculos, cerebro, huesos, etc.,—el recambio de materiales (nutrición) difiere según la naturaleza misma de estos órganos. La composición normal de la sangre depende, pues, del estado en que se encuentran órganos muy numerosos. Si uno de estos, el hígado ó los riñones, por ejemplo, ha experimentado alguna modificación en su estructura y función, la composición de la sangre es modificada, y esto, naturalmente, influye sobre la nutrición de los más diversos órganos.» (O. Hertwig: Die Gewebe.) No hay que confundir, por lo tanto, este criterio de solidaridad y concordancia orgánica con el de secreción interna propiamente dicha.

Tal vez esta distinción parezca en exceso sutil; mas es necesario marcar exactamente los límites de lo que ha de considerarse como secreción interna. El criterio primitivo de Brown-Sequard y D'Arsonval (1) es demasiado vago y es el que ha dado lugar á las discusiones acerca de la función interna renal. Precisamente por esto creemos de capital importancia, antes de comenzar el estudio de la acción glandular del riñón, definir los términos de que deberemos servirnos, y es escapando de la excesiva extensión de la idea de secreción interna por lo que reconocemos en el riñón solamente una

(1) Brown-Sequard y D'Arsonval.—Comptes vendus de l'Academie des Sciencies.—París, 1892.

acción zymótica accidentalmente antitóxica, cuyo mecanismo y relaciones con la función depuradora nos proponemos estudiar.

Indudablemente, las acciones atribuídas á la secreción interna renal y la secreción urinaria son dos maneras distintas de manifestarse el mismo proceso. La antitoxia es la *prefunción* depuradora: por ella se transforman en substancias inocentes ó menos tóxicas determinados principios que discurren con la sangre y que por sí solos (á debilitarse la actividad antitóxica renal) son capaces de producir graves alteraciones en la función secretora urinaria.

Para llegar, pues, á la demostración de la unidad de estos fenómenos, es necesario, ante todo, demostrar que la sangre urémica (que no ha sufrido dicha liberación antitóxica) obra sobre los elementos secretores del riñón influyéndolos desfavorablemente. Una vez conseguido este resultado, será preciso determinar si los macerados y extractos renales poseen virtud antitóxica respecto de tales productos inhibidores é investigar en seguida el mecanismo de esta acción.

La primera parte del problema la tenemos ya resuelta afirmativamente y es la que da lugar á la presente nota. En la investigación de la influencia de la sangre urémica sobre la actividad renal hemos realizado progresivamente tres órdenes de experimentos: inyectamos á un perro normal macerado de coágulo de sangre urémica en solución hipertónica de Na Cl; inyectamos también el suero obtenido de la misma sangre y hemos practicado circulaciones cruzadas entre un animal sano y otro previamente nefrectomizado. Los resultados han sido en todos los casos positivos en una serie de menor á mayor, en lo que concierne á la magnitud de los éxitos, según el orden indicado. La explicación de tales diferencias es clara: cuando utilizábamos el macerado salino absorbía el animal, al mismo tiempo que los productos de la uremia, una cantidad no despreciable de líquido intensamente diurético, cuya influencia, en parte, había de neutralizar la acción de los tóxicos inhibidores. En cambio, con la práctica de las circulaciones cruzadas, la masa de sangre urémica, actuante sobre el riñón del perro en experimento, resultaba mucho más grande y había de ser capaz, por lo tanto, de más notable influencia.

El resumen de nuestras observaciones es el siguiente:

I. Perro de 7 kilogramos.

Orina media (de cuatro días) en veinticuatro horas: *190* gramos.

Recibe en inyección hipodérmica 25 cm.³ de macerado de coágulo de sangre urémica (extraída de un perro de 10 kilogramos, nefrectomizado treinta horas antes de la sangría en solución sólida de Na Cl (10 × 1.000.)

Cantidad de orina veinticuatro horas más tarde, 180 gramos; ligera albuminuria. Por su poco éxito consideramos el resultado negativo, y cuarenta

y ocho horas más tarde inyectamos 200 cm.³ de macerado en iguales condiciones.

Orina obtenida el día siguiente, *110* gramos; albuminuria intensa.

II. Perro de 7 kilogramos.

Orina media, *265* gramos *pro die*; densidad, 1.028 Na Cl, 10; no contiene albúmina.

Recibe 100 cm.³ de suero urémico obtenido de un perro de 12 kilogramos.

Veinticuatro horas después, orina, *200* gramos; densidad, 1.045 y vestigios de albúmina.

Dos días más tarde, encontrándose ya el perro en condiciones normales, inyectamos 200 cm.³ más del mismo suero conservado en rigurosas condiciones de asepsia.

Orina, *140* gramos; densidad, 1.035, Na Cl, 8, 6, intensa albuminaria.

En la autopsia encontramos los riñones con congestiones subcapilares y ligeras equimosis intersticiales distribuídas irregularmente.

III. Perro de 9 kilogramos.

Orina media, *420* gramos; densidad, 1.020. Na Cl, 11, 4; urea, 30. △, 1, 80.

Inyección hipodérmica de 250 cm.³ de macerado urémico. (De un perro de 12 kilogramos nefrectomizado doblemente el día anterior al de la sangría.)

Orina veinticuatro horas después, *340* gramos; densidad, 1.033; Na Cl, 5, 8; urea, 36,6. △, 2,05; albuminuria.

IV. Perro de 6 kilogramos.

Orina media, *400* gramos; densidad, 1.028; Na Cl, 5,6; urea, 28, 5; △, 1,83.

Inyección de 100 cm.³ de suero urémico de un perro de 8 kilogramos.

Orina, *190* gramos; densidad, 1.045; Na Cl, 4, 2; urea, 32,2; △, 1,86; albuminuria bien manifiesta.

IV bis.—*Experimento testigo.* Quince días más tarde, cuando este animal ha readquirido completamente su característica urinaria ordinaria. (Orina media de seis días, *370* gramos; densidad, 1.027; Na Cl, 6,8, urea, 26; △ 1,86); le inyectamos 200 cm.³ de suero de perro sano.

Orina de veinticuatro horas más tarde: cantidad *350* gramos, densidad, 1.028; Na Cl, 5,9; urea, 27, 9; △, 1,89.

V. Perro de 5 kilogramos.

Orina, *195* gramos; densidad, 1.025; Na Cl, 5,5, urea, 30,2.

Inyección de 100 cm.³ de macerado salicio.

Orina, *130* gramos; densidad, 1.030; urea, 38,2; Na Cl, 6,8; ligera albuminuria.

VI.—28 de Febrero. Practicamos la nefrectomía doble á un perro de 7 kilogramos en condiciones asépticas las más perfectas.

1.º de Marzo. La herida está completamente cerrada. Treinta y dos horas después de la operación el perro está hipotérmico, 38,2; ha vomitado; exci-

tándole se contractura y presenta irregularmente el fenómeno respiratorio de Cheyne Stockes.

Establecemos la circulación cruzada con un perro normal de 6 kilogramos, uniendo la carótida del nefrectomizado con la vena femoral del sometido á experimento y la arteria femoral de éste con la vena yugular externa del primero. Después de diez minutos de mezcla de sangres, ligamos los vasos del perro núm. 2 y suturamos la herida, todo dentro de los cuidados asépticos más rigurosos.

El perro núm. 2 tiene la característica urinaria siguiente (media de seis días).

Cantidad por veinticuatro horas, *360* gramos; densidad, 1.025; Na Cl, 2,3; urea, 28; △ 1,42.

2 de Marzo.—La herida del muslo cicatriza perfectamente; á pesar del defecto circulatorio, el perro, al ser sacado de la jaula en la que se recogen las orinas, corre sobre tres pies y salta alegremente.

Orina, *90* gramos; densidad, 1.045; Na Cl, 4,5; urea, 34,3; △ 1,95; albuminuria.

3 de Marzo.—Orina, *210* gramos; densidad, 1.050; Na Cl, 2,5; urea, 38,2; △ 1,80; albuminuria.

4 de Marzo.—Orina, *195* gramos; densidad, 1.048; Na Cl, 5,7; urea, 34,3; albuminuria.

VII. 7 de Marzo.—Nefrectomía doble á un perro de 14 kilogramos.

Cantidad media de orina del perro núm. 2 (11 kilogramos) durante tres días, *700* gramos.

Característica urinaria de hoy: cantidad, *760* gramos; densidad, 1.020; urea, 33,2; Na Cl, 4; no contiene albuminuria.

8 de Marzo. - Orina del perro núm. 2: cantidad, *725* gramos; densidad, 1.024; urea, 36,4; Na Cl, 2,6.

Se establece durante diez minutos la circulación cruzada como en el experimento anterior.

9 de Marzo.—Estados local y general perfectos.

Orina en veinticuatro horas, *300* gramos; densidad, 1.035; Na Cl, 5, 7; urea, 76; intensa albuminuria.

10 de Marzo.—Orina; 560 cm.$^3$; densidad, 1.040; Na Cl, 4,8; urea, 68.

VIII. Perro de 8 kilogramos.

15 de Marzo.—Orina, *280* gramos; densidad, 1.027; Na Cl, 5,4; urea, 40; △ 2,10.

16 de Marzo.—Orina, *265* gramos: densidad, 1.027; Na Cl, 4,8; urea, 48; △ 2,06.

17 de Marzo.—Orina, *300* gramos; densidad, 1.028; Na Cl, 5,4; urea, 42; △ 2,10.

Inyección aséptica intraperitoneal de 150 cm.³ de sangre urémica extraída de un perro de 11 kilogramos, nefrectomizado treinta y seis horas antes (1).

18 Marzo.—Temperatura rectal, por la mañana, 38,8.

Temperatura rectal del perro inyectado (á las seis de la tarde), 38,9.

Orina en las veinticuatro horas: cantidad, *50* gramos; densidad, 1.040; urea, 85; Na Cl, 6,3; △ 2,30.

19 de Marzo.—Orina, *200* gramos, densidad, 1.042; urea, 83; Na Cl, 5,2; △ 2,18.

IX. Experimento testigo.

9 de Abril.—Practicamos la circulación cruzada entre dos perros normales: núm. 1, de 13 kilogramos, y núm. 12, de 12, que recibe la sangre por la vena femoral y ha sido sometido á observación. Su media característica urinaria normal, es: cantidad, *850* gramos; densidad, 1.012; urea, 24; Na Cl, 2,10.

10 de Abril.—La herida está cerrada y el animal se muestra alegre.

Orina, *885* gramos; densidad, 1.015; urea, 28; Na Cl, 2; albuminuria ligera.

11 de Abril.—El animal ha bebido abundantemente; temperatura rectal, 39°,3.

Orina, *1.050* gramos; densidad, 1.015; urea, 32; Na Cl, 2,16; albuminuria.

12 de Abril. – Orina, *900* gramos; densidad, 1.012; urea, 30; Na Cl, 2,30; albuminuria.

De estos datos podemos deducir las siguientes

## CONCLUSIONES

1.ª Los compuestos de origen catabólico factores de la uremia son causa de inhibición en la total actividad secretora de los epitelios renales.

2.ª La inyección de sangre urémica produce en todos los casos un aumento de la densidad urinaria de la cantidad de urea y del valor de △. Todo proporcionalmente á la concentración molecular de la sangre inyectada.

3.ª El resultado de nuestros experimentos es tanto más positivo cuanto por la concentración de la sangre urémica debería establecerse — si el riñón se encontrara en condiciones normales — una intensa poliuria eliminadora.

4.ª El riñón es inhibido por la sangre urémica solamente cuando el poder tóxico de esta sangre alcanza cierto límite. El riñón desarrolla, pues, una acción neutralizadora de dichos tóxicos, sobrepasada la cual, la secreción ex-

(1) △ de la sangre de este animal en el momento de la nefrectomía, 0,62.
△ de la sangre inyectada treinta y seis horas después de la operación, 0,78.

terna no se realiza fisiológicamente. Existe una estrecha relación funcional entre la actividad antitóxica y la depuración urinaria.

5.ª La albuminuria es fenómeno constante después de la inyección de sangre urémica. Sin embargo, nosotros la hemos observado también después de la circulación cruzada entre dos perros sanos. Nada podemos concluir acerca de si es producida por la sangre urémica ó si se presenta siempre como efecto de una transfusión sanguínea importante. Es preciso insistir respecto de este punto.

6.ª Tampoco podemos deducir de los resultados expuestos la ley que regula las variaciones de Na Cl eliminado.

# LAS CÉLULAS ESTRELLADAS

## DE LA CAPA MOLECULAR DEL CEREBELO

## Y ALGUNOS HECHOS CONTRARIOS Á LA FUNCIÓN EXCLUSIVAMENTE CONDUCTRIZ DE LAS NEUROFIBRILLAS

POR

S. R. CAJAL

---

En general los métodos neurofibrillares impregnan mal las células de axon corto y señaladamente los tipos pequeños del cerebro y cerebelo. Así, por ejemplo, con el proceder de Bethe, es excepcionalísimo colorear las neurofibrillas de los corpúsculos estrellados de la zona molecular de este último centro, y aunque este sabio muestra en uno de sus trabajos (1) dos elementos de esta clase incompletamente teñidos, nosotros no hemos podido sorprender sus neurofibrillas, ni en preparaciones propias ni en las que, por graciosa concesión del fisiólogo de Strasburgo, nos fué dado examinar hace algunos meses. Tampoco el método de Bielschowsky (2) es muy expresivo en lo tocante á los susodichos elementos cerebelosos. Poseemos, gracias á la complacencia de este neurólogo, dos excelentes preparaciones del cerebelo humano, en las cuales aparecen bastante bien coloreadas las cestas nerviosas, el soma y las dendritas de las células estrelladas más voluminosas; mas es imposible descubrir en ellas la disposición neurofibrillar, á causa del aspecto granuloso del depósito argéntico; fuera de que la porción originaria del axon no es jamás perceptible.

También nuestro proceder del nitrato de plata reducido (fórmulas con fijación alcohólica) suministra impregnaciones clarísimas y de una fuerza demostrativa insuperable en lo concerniente de la disposición de axones y cestas nerviosas del plano profundo de la capa molecular; y con todo eso, en lo que hace á la coloración del soma y dendritas de los elementos estrellados, sus veleidades son poco más ó menos las mismas que las de los otros procederes.

(1) *A Bethe*: Ueber Neurofibrillen in der Ganglienzellen von Wirbethieren, etc. *Arch. f. Mik. Aniat.* Bd. 55, 1900.

(2) *Max Bielschowsky u. Max Wolff. Znr Histologie der Kleinhirnrinde. Journ. fur Psychol. u. Neurol. Bd. IV*, 1904.

Una particularidad interesante de este método consiste en que las células, rarísima vez impregnables en un animal, lo son excelentemente en otro. Así, por ejemplo, Tello demostró que las referidas células estrelladas se colorean bastante bien en el cerebelo de las aves, y por nuestra parte llevamos observado que el teñido de las mismas, fracasado comúnmente en el conejo, gato y hombre, se obtiene regularmente, tanto en el perro adulto y normal, como en el perro enfermo (rabia, moquillo ó *maladie des chiens jeuns*, etc.) Gracias á semejante singularidad, podemos aportar algunos detalles precisos sobre las neurofibrillas de las células estrelladas y sobre la interesante disposición originaria del axon, punto muy arduo y difícil que había escapado hasta ahora á la acción de todos los métodos neurofibrillares (1).

Comenzaremos, pues, nuestro estudio por el axon de las células estrelladas.

**Origen del axon de las células estrelladas de cesta.**—Procede el axon de un fino cono de origen inserto ya en el soma, ya en el arranque de una dendrita, recogiendo una pequeña cantidad de neurofibrillas, arribadas de las espansiones protoplásmicas.

Pero la particularidad más interesante es ésta: la porción inicial del axon que sigue al cono de origen, no sólo se muestra adelgazada, según señalamos hace tiempo nosotros, Kölliker, Van Gehuchten, Lugaro, etc., sino que en tal paraje sólo existe una neurofibrilla de extraordinaria delicadeza, resultante de la fusión convergente de las no menos delgadísimas neurofibrillas del cono originario. Además, esta estrangulación ofrece gran longitud, mayor relativamente que la de todos los axones del cerebro y médula espinal. Imposible nos ha sido determinar exactamente el diámetro de dicha única neurofibrilla; nuestro micrómetro, de dos micras y media de espacio, resulta harto grosero para tal mensuración; cabe empero afirmar que su diámetro no llega á 0,1 de m., confinando por tanto con el límite de la resolución microscópica de los mejores objetivos. El nitrato de plata la colorea de pardo claro, pero suficientemente intenso para poder perseguir la hebra en todo su trayecto (2).

Tras un itinerario horizontal ó curvilíneo (fig. 1, a), la hebra se espesa progresivamente hasta que, llegando á su apogeo, adquiere un diámetro colosal, lo menos 25 ó 30 veces superior al filamento tenuísimo de origen. Semejante notabilísimo aumento no depende de la abundancia de la substancia interfilar, sino de la aparición de numerosas neurofibrillas relativa-

(1) Bethe, por ejemplo, no logró colorearlo, y de la descripción de Bielschowsky, y sobre todo de sus dibujos, se desprende que no ha conseguido tampoco sorprender su origen, habiendo verosímilmente tomado por axon una dendrita horizontal fina.

(2) En la figura adjunta, por consecuencia de la grosena del método de reproducción, esta porción inicial del axon está muy espesada.

mente robustas, las cuales engendran un haz denso que se conserva, con pocas pérdidas, hasta cerca de la terminación.

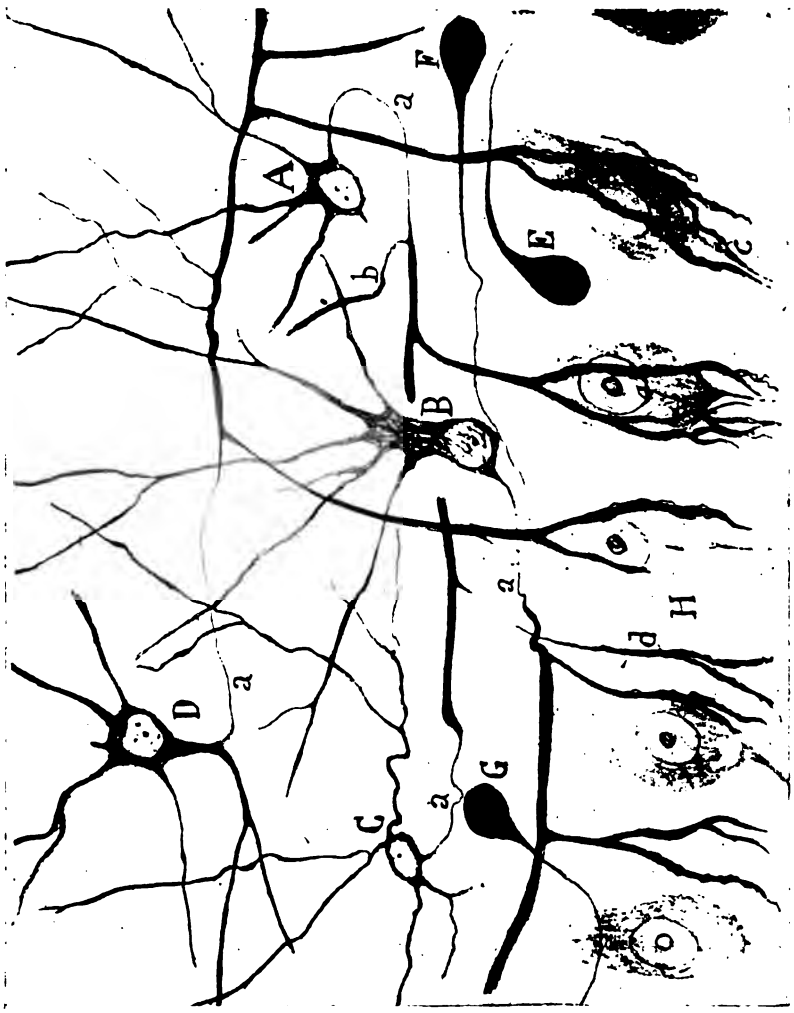


**Fig. 1. - Trozo de un corte del cerebelo del perro adulto (método del nitrato de plata reducido): A, B, C y D, células estrelladas de la capa molecular; a, porción estrechada del axon; b, colateral ascendente de éste; d, ramificación de las cestas; c, punta de las ramas finales; H', células de Purkinje; E, F y G, mazas nerviosas.**

Las colaterales descendentes, igualmente compuestas de un hacecillo neurofibrillar, se forman, no por mero desprendimiento de hebras del axon, sino verosímilmente por ramificación, toda vez que la espina originaria de

las mismas exhibe una especie de kiasma triangular, al cual afluyen neurofibrillas de ambos lados.

Es de notar que el axon apenas disminuye de espesor, después de emitir una gruesa colateral; sólo al final, cuando queda reducido á rama terminal curvilínea y descendente, mengua notablemente de diámetro, particularidad ya visible en los preparados de Golgi.

Cuando se compara un preparado neurofibrillar con otro logrado con el cromato de plata, se echa de ver que el diámetro de los axones discrepa poco en las porciones gruesas de éstos, pero se diferencia notablemente al nivel del trayecto originario ó adelgazado. Esto denota que en este paraje la disminución de la substancia argentófila ó neurofibrillar ha sido enorme por comparación con la clara ó interfilar, al revés de lo ocurrido en el trayecto espesado, donde la materia neurofibrillar ha aumentado, y la interfilar ha menguado ó sufrido pocas modificaciones.

El hecho de la disminución neurofibrillar del arranque del axon (hecho que, aunque menos exageradamente, se advierte también en todas las neuronas del eje cerebro raquídeo), posee cierta importancia teórica, dado que puede servir para discutir algunas de las recientes hipótesis sobre el papel fisiológico de las hebras intraprotoplásmicas.

Así, Bethe, admite que las neurofibrillas representan la única substancia conductriz de las células nerviosas, con exclusión de la materia clara ó interfilar, fundándose para ello en que al nivel de las estrangulaciones de los axones de los tubos nerviosos no disminuyen en calibre ni en número dichos filamentos, al revés de la substancia interfilar que desaparecería por completo.

Mas, según hace notar Retzius (1), y hemos confirmado nosotros, al nivel de las estrangulaciones de Ranvier, la referida materia clara no cesa por completo; poca ó mucha siempre subsiste, gracias á la cual las neurofibrillas pueden percibirse. Todo lo más que cabe conceder á Bethe, es que en dichos parajes disminuye algo la materia intersticial.

Pero del hecho de esta disminución no puede inferirse el papel conductor exclusivo de las neurofibrillas, como del fenómeno de la reducción de éstas, notado por Retzius en las estrangulaciones de los nervios y por nosotros en los angostamientos originarios del axon, no sería lícito tampoco deducir la incapacidad conductriz de tales filamentos.

Acabamos de ver que tal reducción neurofibrillar es enorme en la porción originaria del axon de las células de la capa molecular del cerebelo, puesto que un haz de tenuísimos hilos se funde en un solo filamento tan

(1) *C. Retzius*: Punktsubstans «nervöses gran» und Neuronlehre. *Biol Unters.* N. F. Bol XII. 195.

delgado como cualquiera de ellos. Discurriendo con la lógica de Bethe, debiéramos, pues, afirmar que las neurofibrillas no son camino de las ondas nerviosas, quedando esta función reservada á la substancia perineurofibrillar dominante en las susodichas estrangulaciones. Y no se conteste que la referida reducción es aparente y no real, porque, una de dos: ó se acepta, como nosotros aceptamos, que el haz de la porción ensanchada procede de la ramificación de una sola hebra, la hebra del trayecto inicial, ó se supone que en ésta — aparentemente una — persisten todas las del cono de origen y del trayecto fasciculado, aunque tan extraordinariamente adelgazadas que hasta los mejores objetivos son incapaces de resolverlas. Pero en ambas hipótesis resulta de toda evidencia que en la citada porción estrangulada disminuye notablemente la *cantidad de materia neurofibrillar*, hecho contrario á la aserción del fisiólogo de Strasburgo, para quien las neurofibrillas ni decrecen en diámetro ni en número durante su itinerario por el axon.

En suma: de los fenómenos de disminución relativa de ambas substancias neurofibrillar é interfilar, al nivel de las estrangulaciones, no puede sacarse ninguna conclusión segura en favor ni en contra de la conducción exclusiva de las neurofibrillas, porque si en ciertos parajes del axon mengua la una, en ciertos otros mengua la otra.

Por lo demás, el notable incremento numérico de las neurofibrillas del axon de las células estrelladas, á cierta distancia del arranque de éste, ha sido ya advertido por Bielschowsky y Wolff, quienes para explicarlo piensan que acaso la marcha de las ondas no se efectúa en tales conductores como en los demás axones, es decir, del soma á la arborización final, sino desde una colateral terminada en cesta á otra colateral arborizada del mismo modo sobre un vecino corpúsculo de Purkinje. Pero, á cualquiera se le ocurre que lo más sencillo y natural es admitir pura y simplemente que el aparato neurofibrillar no es el *substractum* exclusivo de la conducción á las neuronas, desempeñando también este papel el jugo interfilar y el espongioplasma. El respeto á la opinión (en este punto arbitraria é inconsistente) de Bethe, influye de tal modo en que dichos sabios, para salvar la hipótesis arriesgada de la conductibilidad exclusiva de las neurofibrillas, sacrifican hasta las inducciones dinámicas mejor fundadas sobre la anatomía y conexiones neuronales.

**Terminación de las fibras de las cestas de Purkinje.** — Examinando cuidadosamente el cabo inferior de las colaterales de los referidos axones, adviértese que, según manifestamos en otro trabajo, cada rama consta de un haz de hebras, las cuales se separan al nivel de las divisiones para acabar finalmente á los lados ó por debajo del cuerpo de la célula de Purkinje, bajo la forma de punta de pincel. Verosímilmente, todas las ramas constitutivas de la cesta constan de más de una neurofibrilla y sus elementos marchan parale-

los hasta su terminación, sin anastomosarse entre sí ni engendrar, por tanto, esas redes intraprotoplásmicas, propias de las terminaciones sensitivas y motrices. Semejante disposición terminal, que recuerda la observada por nosotros y Donaggio en los calices de Held del núcleo trapezoide, demuestra que las neurofibrillas no afectan siempre, según parecen defender Bethe y Dogiel, la misma disposición terminal. En realidad, se dan tres casos diferentes: *a)* Las ramas nerviosas terminan mediante una varicosidad ó maza, disposición señalada por Held y Auerbach, y confirmada por nosotros, Van Gehuchten, etc. Hasta ahora este modo de acabar sólo se ha encontrado en los nidos de las grandes neuronas motrices y de asociación de la médula y bulbo. *b)* Las ramas últimas ofrecen en su extremo espesamientos construídos de asas y redes neurofibrillares y, por tanto, desprovistos de cabo libre neurofibrillar. Semejante disposición, hallada por nosotros en las fibras musgosas del cerebelo y placas motrices, ha sido confirmada por Dogiel (1) en los discos nerviosos terminales de los corpúsculos de Grandry, y por Tello (2) en las placas motrices y terminaciones hederiformes del epidermis y de los pelos. *c)* En fin, la disposición en punta de pincel ya mencionada.

Resulta, pues, que todo intento de reducir las terminaciones nerviosas á una red neurofibrillar intercelular, es empresa vana; hoy, como en la época en que se aplicaba el método de Golgi, toda rama terminal permanece libre, cesando bajo la forma de punta más ó menos ensanchada y aplicada sobre la célula con que mantiene relaciones fisiológicas.

Si nuestro método, así como el de Bielschowsky, revelan redes neurofibrillares en algunas arborizaciones nerviosas, téngase presente, según manifiesta oportunamente Retzius argumentando contra Dogiel, que tales redes son siempre *intracelulares*, y no son otra cosa que la reproducción, al nivel de los cabos nerviosos espesados, de la disposición reticulada bien conocida del soma neuronal. Igualmente hipotéticas son las redes intercelulares admitidas por Apathy en la *Punksubstanz* de los ganglios del *Hirudo*.

Volviendo á las células de la capa molecular del cerebelo, añadiremos para terminar, que en nuestros preparados aparecen también las ramificaciones nerviosas ascendentes, las cuales, según afirma Bielschowsky, nos parecen entrar en relación de contacto con los tallos y ramas dendríticos de los corpúsculos de Purkinje. En cuanto al soma de los elementos estrellados, afecta bastante complejidad neurofibrillar, contra lo que las figuras de Bethe (3) ha-

(1) *A. Dogiel:* Ueber die Nervenendigungen in der Grandry'schen und Herbst'schen Korperchen &. Anat. Anzeiger Bd. 25 núm. 22. 1904.

(2) *F. Tello:* Terminaciones sensitivas en los pelos &. Esta *Revista* fasc. I, Junio de 1905.

(3) Véanse las figs. 34 y 43 del ya citado trabajo de Bethe, donde aparecen poquísimas, gruesas y arciformes neurofibrillas dirigidas de una á otra dendrita. Excusado es decir que tales figuras constituyen esquemas que apenas recuerdan la realidad.

cen suponer, y los hilos ligeramente granulosos ofrecen extrema delicadeza.

Tales circunstancias hacen imposible un buen análisis de la disposición del armazón intrasomático, cabiendo solamente afirmar, que la mayoría de las neurofibrillas primarias van de dendrita á dendrita, quedando reservado un grupo pequeño y delicadísimo de hebras pálidas para el cono de origen del axon.

Todo lo expuesto se refiere á las células de cesta. En cuanto á las estrelladas pequeñas ó superficiales, coloreánse también de vez en cuando, pero no nos ha sido dable hacer un estudio exacto de la marcha y conexiones del axon horizontal. Ignoramos, por tanto, si sus ramificaciones nerviosas se aplican á las dendritas de Purkinje, según afirma Bielschowsky, ó si entran en conexión con elementos homónimos.

**Existencia de fibras acabadas en mazas terminales en el espesor de la capa molecular del cerebelo.**—Explorando cortes del cerebelo del perro adulto, coloreados con el nitrato de plata reducido, hemos encontrado, con relativa frecuencia, unas mazas homogéneas, gruesas (fig. 1 F G) de figura en pera, situadas entre los cuerpos de las células de Purkinje, y más á menudo, un poco más por encima de los mismos. Tales esferas hialinas poseen solamente una expansión, al principio recia, pero que se va afinando y palideciendo sucesivamente hasta desvanecerse á gran distancia de la citada maza piriforme (fig. 1 F).

Este largo apéndice suele marchar horizontalmente, cruzando durante su curso varios tallos de células de Purkinje, y cambiando rara vez de plano dentro de la capa molecular. En la mayoría de los casos, es imposible determinar el origen de la susodicha fibra portadora de la bola colosal; sin embargo, en dos ocasiones, pareciónos verla emerger de lo alto del cuerpo de una neurona de Purkinje.

La bola en cuestión no representa, por tanto, una célula (jamás se descubre en ella núcleo), sino el cabo final libre de una expansión dendrítica especialísima, hasta hoy no observada en los centros nerviosos cerebro raquídeos.

En realidad, la existencia de expansiones acabadas en bolas, más ó menos voluminosas, á veces colosales, es hecho frecuente, según acabamos nosotros de probar (1) en los ganglios raquídeos y craneales del hombre y mamíferos grandes.

Confesamos que la primera vez que las sorprendimos en el *plexo ganglíforme* humano del *vago*, tentados estuvimos de reputarlas anormales, y

(1) *S. R. Cajal*: Tipos celulares de los ganglios sensitivos del hombre y mamíferos. *Revista de la Acad. de Ciencias, etc.* Tomo II, núm. 2.—Marzo, 1905.

efecto, por consiguiente, de algún trastorno orgánico del sistema nervioso; mas pronto se desvanecieron nuestros escrúpulos al observar constantemente tan extrañas bolas en los ganglios del buey, asno y caballo. Ni faltan en los ganglios simpáticos humanos, según consignamos en otro trabajo de esta misma Revista (1).

Que estas últimas esferas representan disposiciones preexistentes, y no resultado de los reactivos, tienden á persuadirlo la ausencia de vacuólas en su interior (la bola es maciza y homogénea), y la presencia en torno de las mismas de un sistema de cápsulas nucleadas que recuerdan las de los corpúsculos de Krause. ¿Pertenecen á esta misma categoría las bolas halladas en el cerebelo? Probable parece, mas no osamos afirmarlo resueltamente hasta que nuevas observaciones aporten los materiales necesarios. Lo que nos mantiene todavía indecisos es el haber visto, de vez en cuando, en el cerebelo de gatos y perro de pocos días, recias esferas macizas situadas en el curso de los axones de las células de Purkinje. Tales abultados ensanchamientos habitan por lo regular la zona de los granos, presentándose con gran irregularidad.

*Fibras arciformes.*—Hace ya tiempo señalamos en el cerebelo de animales jóvenes la existencia de ciertas fibras nerviosas que, emanando de la substancia blanca, cruzaban después toda la corteza cerebelosa, marchaban uego paralelas á lo largo de la zona de los granos superficiales, y descendían, en fin, nuevamente á la substancia blanca, trazando de esta suerte una arcada extensa desprovista, por lo común, de ramificaciones colaterales (2). Pues bien, tan extrañas fibras aparecen asimismo en los preparados del nitrato de plata reducido (gato, perro y conejo de pocos días), pudiendo seguírselas muy bien hasta la substancia blanca. En el perro y gato de algunos meses, aunque difíciles de discernir, encuéntranse también, notándose que son méduladas, ocupando generalmente el plano más superficial de la capa molecular.

¿Qué pensar de tan curiosas asas nerviosas? En otro tiempo, faltos de da tos suficientes, no osamos pronunciarnos tocante á su naturaleza; mas hoy, después de haber visto numerosos casos de revueltas y disposiciones ansulares caprichosísimas en las fibras radiculares de los focos motores, estimamos probable que se trata de *fibras extraviadas*, es decir, de tubos de la substancia blanca accidentalmente llegados á la superficie cerebelosa, y los cuales, solicitados ulteriormente por acciones quimiotácticas enérgicas, reformaron á su yacimiento normal para acabar de un modo desconocido. Claro

(1) *Cajal*: Las células del gran simpático del hombre adulto. *Trab. de Lab. de Inv. biol.* Tomo IV. fasc. I 1905.

(2) *S. R. Cajal*: Apuntes para el estudio del bulbo, cerebelo, etc. *Anal. de la Socied. españ. de Hist. natur.*, 1895, pág. 25.

es, que no habiendo jamás observado el origen de tales elementos, imposible es decidir si representan axones de células de Purkinje muy alejadas, ó de

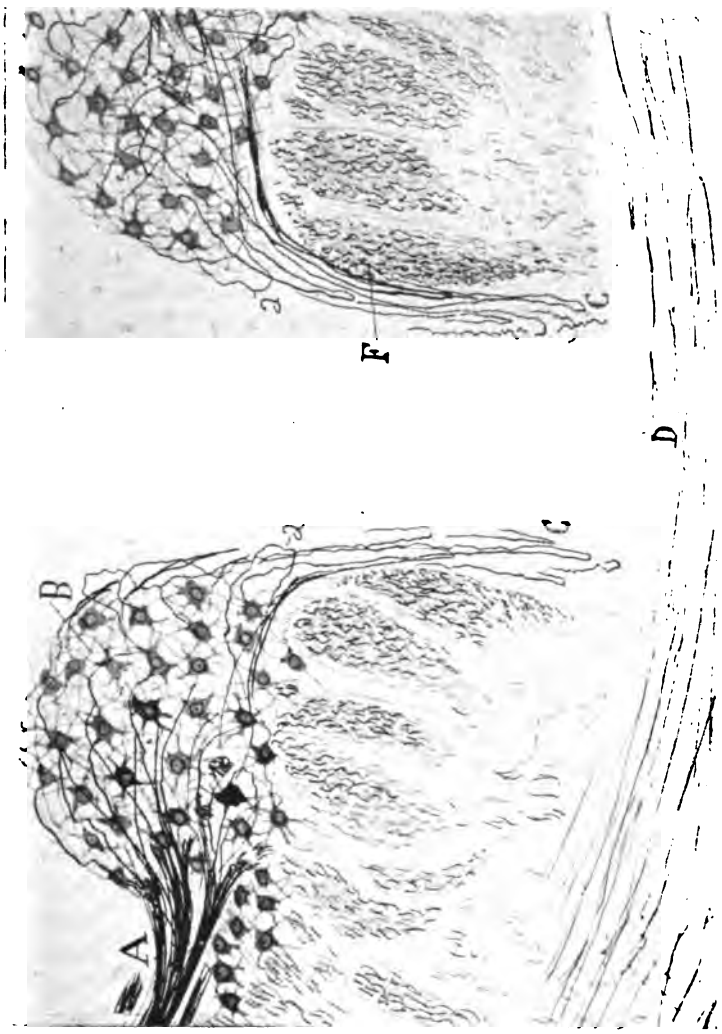


**Fig. 2.—Corte transversal de la región de la calota de un conejo de pocos días (método del nitrato de plata reducido): A, nervio patético; B, foco de que emerge; C, fibras arciformes extraviadas; F, fascículo longitudinal posterior; D, cruce del pedúnculo cerebeloso superior.**

cilindros-ejes de fibras *musgosas* ó *trepadoras*, cuya arborización terminal fuera destinada á otro territorio.

**Fibras nerviosas extraviadas de la porción originaria del nervio patético.**—Acabamos de consignar la existencia de axones motores extraviados durante la época embrionaria. No estará demás exponer aquí algunos detalles del más curioso ejemplo de extravío que hemos logrado sorprender en nuestros estudios de los focos motoros bulbares. Trátase de las fibras radiculares del patético.

Sabido es que los axones de este nervio, después de emerger del foco emplazado sobre el fascículo longitudinal posterior (región del *tub. cuadr. distal)* suben trazando un arco por los lados de la substancia gris periacueductal, cruzan á seguida la línea media por encima del acueducto, y nacen lateralmente en el plano superior del itsmo del encéfalo. Todas las fibras, sin excepción, son decusadas.

En la mayoría de los mamíferos, dichas radiculares recorren, sin equivocación ni vacilación alguna, el referido itinerario; pero en el conejo, á menudo y acaso siempre, un grupo de las mismas, en vez de caminar hacia arriba y afuera con las compañeras, descienden por dentro del fascículo longitudinal posterior, y á distancias variables de la substancia gris del rafe trazan asas muy angostas, costean otra vez el citado fascículo retrocediendo al foco, cruzado el cual se incorporan por fin al grueso de las radiculares no extraviadas. Algunos arcos muy inferiores llegan á tocar las fibras transversales más superiores del pedúnculo cerebeloso superior (fig. 2, C). Excusado es decir que, durante tan larga é inútil revuelta, el axon, ni da colaterales ni cruza jamás la línea media. En la figura 2 mostramos esta singular disposición, que no hemos hallado en los pájaros, reptiles y algunos mamíferos (perro, etc.).

Según la teoría quimiotáctica, hace tiempo defendida por nosotros (1) para explicar el crecimiento de los axones y asociaciones dinámicas específicas de las neuronas, podría imaginarse que existe un período inicial de desorientación, durante el cual las substancias reclamos, poco abundantes aún, sólo influirían sobre los conos de crecimiento más favorablemente situados. En condiciones tales, los axones más desfavorablemente emplazados (2) correrían dando bordadas, al modo de un barco en la boca del puerto, ó como el ave que gira en lo alto para orientarse, hasta que, sentida enérgicamente la substancia estimuladora, el cabo del axon reconocería por fin su rumbo, incorporándose al contingente radicular principal.

Otros errores de trayecto hemos observado. Citemos, sobre todo, el extravío de colaterales nerviosas en el epitelio del ependimo medular y aun la caída de tubos mielínicos en la cavidad central; con otras aberraciones, muy

(1) *Cajal*: La retine des vertebres. *La cellule*, 1892.
(2) En el ejemplo citado, los axones extraviados proceden casi siempre de la porción más interna é inferior del foco del patético.

interesantes, á nuestro juicio, para esclarecer el mecanismo de la marcha y crecimiento de las vías nerviosas. Quizás algún día emprenderemos un trabajo especial acerca de este tema, fácil por otra parte de desempeñar desde que el método del nitrato de plata nos ha dado la seguridad de impregnar constantemente todas las fibras radiculares de los focos sensitivos y motores de los fetos y animales recién nacidos.

# TERMINACIONES SENSITIVAS EN LOS PELOS Y OTROS ÓRGANOS

POR

FRANCISCO TELLO

Ayudante del Laboratorio de Histología de la Facultad de Medicina de Madrid.

---

Impulsados por nuestro maestro al estudio de las terminaciones motoras y alentados por la seguridad con que la modificación del método del nitrato, aplicada por él á los músculos de los animales de pocos días (1), tiñe las terminaciones motoras en los animales adultos, nos decidimos á ensayarla en las sensitivas, que, correspondiendo á nuestra presunción, mostráronsenos admirablemente impregnadas, pudiendo observar á nuestro gusto las terminaciones centrípetas en los pelos tactiles del conejo, rata gris, rata blanca y perro adultos y ratón de pocos días, en los pelos ordinarios del hocico de estos animales, en las pestañas humanas, en la piel de las yemas de los dedos y del prepucio del hombre y en el pico de algunas aves. Mas como nuestros estudios se hayan dirigido preferentemente á las terminaciones en los folículos pilosos, de ellas nos ocuparemos en este trabajo, dedicando á las otras algunas breves indicaciones que desenvolveremos más tarde.

Hemos empleado el proceder de inmersión preliminar (2) durante veinticuatro horas en alcohol (50 c. c.) con amoníaco (dos ó tres gotas), seguido de impregnación con el nitrato de plata, sin variación en los demas tiempos. Sólo haremos notar aquí, la estrecha relación existente entre el tamaño y número de las piezas empleadas, tanto con la cantidad de nitrato de plata como con la del alcohol; si queremos obtener buenas impregnaciones, no habremos de utilizar más de cuatro á cinco trocitos de piel por los 50 c. c. de alcohol.

Los resultados obtenidos son de gran belleza, y para exponerlos empezaremos por los pelos tactiles ó cavernosos, terminando con los comunes ó sin seno sanguíneo.

(1) *S. R. Cajal:* Contribución al estudio de la estructura de las placas motrices. *Trab. del Lab. de Invest. biol.*, t. III, fasc. 2 y 3, 1904.

(2) *S. R. Cajal*: Algunos métodos de coloración de los cilindros-ejes, neurofibrillas y nidos nerviosos. *Trab. del Lab. de Invest. biol.*, t. III, fasc. 1, 1904.

## PELOS TACTILES

Gracias á la propiedad que posee el nitrato de plata de impregnar casi todos los tejidos, aparece en nuestras preparaciones con la perfecta impreg-

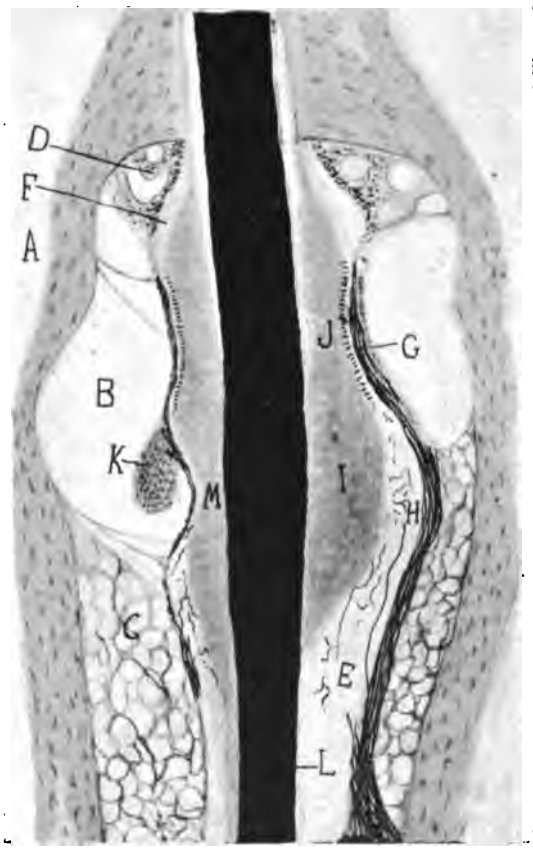


Fig. 1 —Sección longitudinal del folículo de un pelo tactil de rata gris: A, vaina conjuntiva externa; B, seno anular; C, porción cavernosa de la vaina vascular; D, región de los anillos; E, vaina conjuntiva interna; F, dilatación superior de ésta; G, tubos nerviosos; H, arborizaciones; I, vaina epitelial; J, estrangulación superior, con la serie de los meniscos tactiles cortados de través; K, rodete anular; L, pelo; M, estrangulación inferior.

nación de los elementos nerviosos, una coloración comparable á las obtenidas por las buenas hematoxilinas, pudiendo observar en determinadas ocasiones teñidas de un moreno casi negro, hasta las fibras elásticas del tejido

conjuntivo, vasos, etc. Por esta razón hemos podido confirmar la descripción corriente de la morfología íntima de los pelos tactiles (Szymonovicz (1) y Botezat (2), apreciando sus vainas conjuntivas externa (fig. 1, A) é interna (fig. 1. E), en las cuales se ven muy bien multitud de células conjuntivas estrelladas (fig. 1, A, y 5, E), modificadas en la parte más superior é interna del cuerpo cónico, por debajo del cuello fibroso, donde si bien siguen teniendo esta forma, llaman la atención por su aspecto fusiforme, estando orientadas casi todas con su longitud paralela á la del pelo y emitiendo las expansiones de sus polos. Estas características células, con su tejido conjuntivo propio constituyen una regular capa, continuadora de la conjuntiva interna al terminarse el seno y continuamente intercalada entre la vitrea y los anillos fibrosos, vascular y nervioso (fig. 1, F).

Entre ambas túnicas conjuntivas hállase el cuerpo cavernoso, con trabéculas en sus dos tercios inferiores (fig. 1, C) y sin ellas, *seno anular* (fig. 1, B) arriba; por encima de éste y en la base del cuerpo cónico, aprécianse multitud de vasos que penetran de arriba á abajo al través del cuello, describen numerosos giros y se anastomosan repetidas veces, engendrando un á modo de *anillo vascular* (fig. 1, D), afluente del seno sanguíneo, en la parte más alta del folículo, siempre entre sus túnicas fibrosas externa é interna y por debajo de la glándula sebácea. Por último, el rodete anular (fig. 1, K) ocupa la parte más inferior del seno anular, por dentro de éste, de sección arriñonada en la rata y rectangular en el conejo, formado por apretadas columnas de células y abraza la circunferencia del pelo, en la cual deja libre un cuarto, donde la túnica conjuntiva interna se ensancha (fig. 1, H).

La vaina epitelial, separada de la conjuntiva por la vitrea, presenta un engrosamiento desde por debajo del seno anular hasta el nivel del cuello, muy próximo á la glándula sebácea (fig. 1, I); vénse en él dos estrangulaciones: una en la parte inferior del seno, correspondiente á la impresión del rodete anular (fig. 1, M), y otra por encima de dicho rodete, ocupada por una dilatación del seno (fig. 1, J), y no una sola debida al rodete, como aparece en las descripciones y dibujos de Szymonovicz y Botezat.

La primera, la más profunda de las dos, falta donde el rodete (fig. 1, H), siguiéndose en este punto la línea del engrosamiento hasta la estrangulación superior.

Por fuera de la conjuntiva externa numerosas fibras musculares estriadas, la mayor parte de dirección perpendicular al pelo, forman su musculatura propia y en ellas se terminan muchas fibras nerviosas, mediante ele-

(1) *W. Szymonovicz*: Beiträge zur Kenntniss der Nervenendigungen in Hautgebilden *Arch. f. mik. Anat.* Bd. 45, 1895.

(2) *E. Botezat*: Die Nervenendigungen an den Tasthaaren von Säugethieren. *Arch. f. mik. Anat.* Bd. 50, 1897.

gantes placas motrices, estudiadas en otro trabajo en preparación sobre las terminaciones motoras.

La sensibilidad del pelo tactil está asegurada, por uno ó dos troncos nerviosos que penetran en su túnica conjuntiva externa por la parte inferior del folículo; no menos de 80 á 150 fibras nerviosas meduladas llegan de esta manera, según Szymonovicz, á los pelos tactiles, y más bien más que menos, según nuestra cuenta. A poco trecho comienzan á separarse en tres ó cuatro troncos primero y en multitud después, para dirigirse muy oblícuamente por las trabéculas del seno cavernoso á la conjuntiva interna, donde llegan, la mayor parte, inmediatamente por debajo del principio del engrosamiento de la cubierta epitelial, bastantes por encima y pocos más inferiormente. Desde este punto hácense francamente ascendentes, siguiendo la parte más externa de la conjuntiva interna primero, y después cuando por la influencia del rodete y seno anulares de un lado y el ensanchamiento epitelial de otro, ésta se estrecha notablemente, aplicados inmediatamente á la vitrea, continuando de esta manera hasta la parte superior del engrosamiento, donde se terminan los más altos.

En todo este largo trayecto en espiral obsérvase frecuentemente á los tubos nerviosos abandonar su haz, para ingresar después de un trayecto más ó menos largo y tortuoso, en otro; y no hemos sorprendido anastomosis alguna que permita sospechar la existencia de una red, sino plexos ya observados por Gegenbaur (1) y Leydig (2) y confirmados por los autores posteriores. Otro hecho visto ya por nosotros en los troncos nerviosos de otros órganos, músculos, piel, etc., y confirmado en los pelos, es la presencia entre los tubos medulados de gran cantidad de fibras sin mielina, teñidas en negro, contrastando con el rojo de las meduladas, pertenecientes al simpático y la mayor parte de función vasomotora, pues las hemos visto seguir los vasos largo trecho emitiendo colaterales ó bifurcándose con ellos, y son abundantes sobre todo en órganos muy vasculares, músculos, pelos cavernosos, etcétera.

No es esta la única manera de penetrar los nervios, pues como veremos más tarde, ingresan en sus túnicas conjuntivas multitud de filetes nerviosos procedentes de los plexos subcutàneo y subpapilar, aisladamente ó en grupos pequeños; pero no tienen, á nuestro parecer, influencia alguna en la sensibilidad de los pelos tactiles, dependiente exclusivamente de aquel ó aquellos grandes troncos nerviosos, cuyos tubos, desde su arribo á la túnica fibrosa interna, hasta su agotamiento en la parte más alta del cuerpo cónico, ta-

(1) *Gegenbaur*: Untersuchungen über die Tasthaare einiger Säugethiere. *Zeitschrift fur wissensch. Zool.* Bd. 3, 1851.

(2) *Leydig:* Ueber die äusseren Bedeckungen der Säugethiere. *Arch. f. Anat. und Physiol,* 1859.

pizan al folículo de preciosas terminaciones, diferentes según el sitio que ocupan en el pelo.

Pueden dividirse en terminaciones por debajo de la primera estrangulación y por encima, y éstas, á su vez, en epi é hipolemmales, en relación con su situación por fuera ó por dentro de la vitrea.

*Terminaciones por debajo de la primera estrangulación.—Arborizaciones.*— Bonnet (1) sería el que hubiera dibujado por primera vez estas terminaciones, aunque sin describirlas, según Ostroumow (2) y Ksjunin (3), pues nos ha sido imposible leer el trabajo de aquel autor. Ranvier (4) no llegó á ver las arborizaciones, pero ya dice que varias de las fibras arribadas al folículo debajo del rodete, se terminan por fuera de la vitrea, formando á modo de espátulas; más tarde, Van Gehuchten (5) y Retzius (6) lograron teñirlas bien con el método de Golgi, y Ostroumow, con el azul de metileno, estando los tres conformes en haberlas hallado ocupando toda la túnica conjuntiva interna desde la papila al cuello. Szymonovicz las ha impregnado con el cloruro de oro en la parte más baja del engrosamiento, al que cubren en forma de copa, y Ksjunin, con el mismo método, desde la papila hasta el comienzo del ensanchamiento; por último, Botezat, que en un trabajo, ya citado, anterior al de Ksjunin, no admitía estas arborizaciones, considerándolas impregnaciones defectuosas del plexo profundo, en otro posterior (7) las acepta, como este autor, desde la papila al engrosamiento.

Nuestras preparaciones muestran perfectamente estas arborizaciones, extendidas desde algo por debajo del engrosamiento, donde la vaina conjuntiva interna se ensancha por la llegada de los haces de tubos nerviosos, hasta el punto en que se estrecha el nivel del rodete, cuando éste existe (fig. 1.ª, lado izquierdo), ó por debajo de la estrangulación superior en caso contrario (fig. 1.ª, lado derecho H), pareciendo necesitar para su desarrollo cierta amplitud de espacio, sólo en esta región conseguida. En ella, algunos de los tubos que acaban de abordar su parte periférica ó después de seguirla un trecho más ó menos largo, dirígense hacia adentro y á diferentes profundi-

(1) *Bonnet:* Studien ueber die Innérvation der Haarbalge der Hausthiere. *Morphologisches Jahrbuch.* Bd. 4, 1878.

(2) *Ostroumow. mitg. v. Arnstein:* Die Nerven der Sinushaare. *Anat. Anz.* Bd. 10, 1895.

(3) *Ksjunin:* Nervenendigungen an den Tasthaaren. *Arch. f. mik. Anat.* Bd. 54.

(4) *Ranvier:* Traité de technique d'histologie. 1.ª y 2.ª ediciones, 1882 y 89.

(5) *Van Gehuchten.* Contribution á l'etude de l'innervation des poils. *Anat. Anz.* Bd. 7 1892.

*El mismo:* Les nerfs des poils. *Memoires conronnés et autres Memoires de l'Academie Royale de Belgique.* T. 49, 1893.

(6) *Retzius:* Ueber die Nervenendigungen an den Haaren. *Biologischen Untersuchungen.* Neue Folge. Bd. 4, 1892.

(7) *Botezat:* Ueber die epidermoidalen Tastapparate, etc. *Arch. f. mik. Anat.* Bd. 61, 1903.

dades en plena túnica conjuntiva interna, pierden la mielina, descomponiéndose en una elegante arborización (fig. 2, E). Frecuentemente el tubo con mielina divídese en dos (fig. 2, A), ramificados á mucha distancia uno de otro.

Cada tubo descompónese en varias ramas, de dos á cuatro ó más, y éstas, á su vez, en numerosos ramos y ramitos de trayecto largo y sumamente tor-

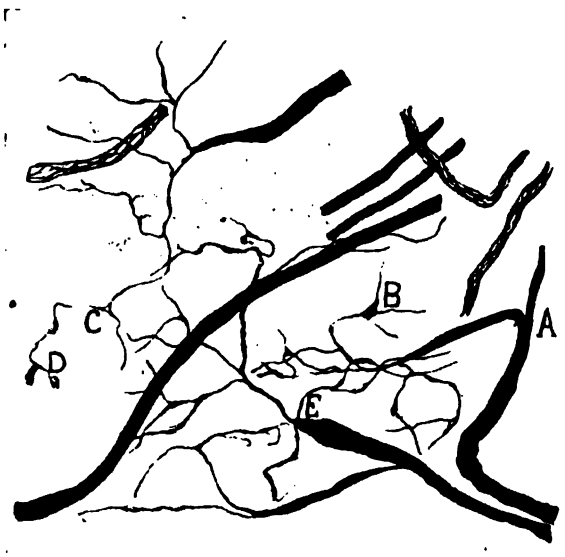


**Fig. 2.—Arborizaciones en el pelo tactil de la rata gris: A, cilindro-eje dividido en dos ramas, acabadas á gran distancia una de otra; B, red en una división; C, pequeño triángulo en otra; D, terminación común por espátula y botón; E, cilindro-eje dividido en tres ramas.**

tuoso. Las ramas están formadas por una, dos ó más neurofibrillas, adheridas y distanciadas muchas veces, engendrando en algunos sitios, sobre todo al nivel de las divisiones, redes de una delicadeza extremada (fig. 2, B). A medida que los ramos van siendo más delgados, quedan reducidas á una sola neurofibrilla, en cuyas bifurcaciones vénse á modo de triángulos, formados por las dos fibras de la bifurcación y otra uniendo á ambas (fig. 2, C). Los ramos terminales presentan engrosamientos de trayecto, constituídos por finísimas redes, en las cuales se aprecian dos ó tres hilos primarios y varios secundarios en la dirección del ramo y muchos de los últimos, transversales ú oblicuos, enlazando á aquéllos.

La mayor parte de los ramitos terminales, acaban adosados á la membrana vitrea, pero bastantes también lo hacen en la misma vaina conjunti-

va, en su parte media ó periférica y en ocasiones se dirigen más hacia afuera todavía, finalizando en las trabéculas del seno sanguíneo. Todos ellos se terminan por engrosamientos de variada forma; en espátula (fig. 3, A), señalada por Ranvier; en botón (fig. 3, B), descrita por Van Gehuchten, y la mayor parte de los autores, y una forma intermedia (fig. 3, C). Tanto unas como otras presentan con el método de nuestro maestro redes muy delicadas, compuestas de hilos primarios y secundarios, de mallas alargadas en el cuerpo y más redondeadas y polimorfas en los botones y cabos de las espátulas.

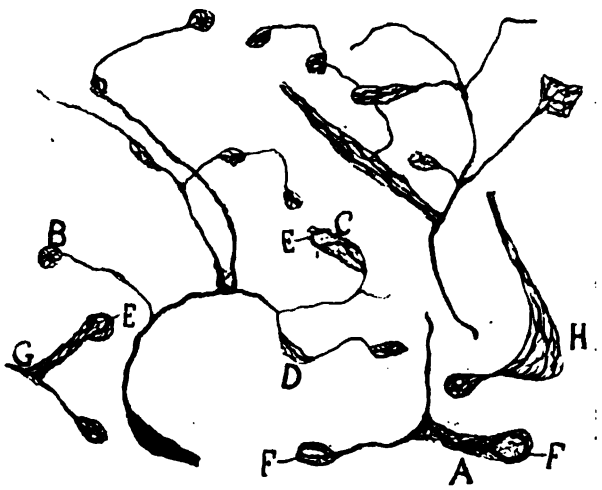


Fig. 3.—Distintos modos de terminarse las arborizaciones: A, espátula; B, botón; C, intermedio; D, engrosamiento de trayecto; E, hilos principales acabados en arco; F, íd. en anillos; G, fibra acabada en botón y en espátula; H, engrosamiento terminal acordado.

Los hilos primarios, después de describir varias inflexiones, se terminan en un arco (fig. 3, E) que á veces son círculos ú óvalos completos (fig. 3, F), para inserción de los hilos secundarios.

Es muy frecuente ver terminar los ramitos por unas dicotomías, una de cuyas ramas es una espátula y la otra una fibrilla, á poco acabada por un botón (figs. 2, D y 3, G). Alguna vez hemos podido ver á una rama relativamente gruesa, con un retículo claro, seguir durante largo trayecto la longitud del pelo por la parte media de la conjuntiva interna, acodándose después hacia adentro, para terminarse por un botón en la misma túnica ó en la vitrea; en el punto de la inflexión se ensancha notablemente la red para estrecharse de nuevo al producir el botón (fig. 3, H).

Por último, la forma intermedia (fig. 3, C) es más corta que la espátula, pues no comienza sobre la rama madre sino algo después y es más grande que el botón; de todos modos su estructura no se aparta de la descrita

*Terminaciones por encima de la primera estrangulación. Epilemmales.*—Descritas por Odenius (1) como la terminación exclusiva en el pelo tactil y confirmadas por Jobert (2), cayeron en el olvido más absoluto, hasta que Ranvier parcialmente y Ostroumow de un modo más completo, volvieron á impregnarlas con el cloruro de oro y á describirlas. Desde entonces han sido admitidas por Botezat y Ksjunin, que han podido añadir muy poco en sus monografías, ya citadas, á la descripción dada por Ostroumow.

La aplicación del nitrato de plata al estudio de los pelos tactiles, nos ha permitido apreciar, además del característico aspecto de la terminación de las fibras paralelas ó en empalizada (*Stackentenzauns* de Ksjunin) teñidas sólo en sus neurofibrillas, algún detalle morfológico.

Para Jobert, estas terminaciones estarían formadas por las fibras ascendentes, arribadas por la parte inferior del folículo, y fibras descendentes originarias de la cara externa del dermis y que penetrarían por el cuello: Ostroumow no es explícito sobre este punto, y Botezat y Ksjunin opinan como Jobert, suponiendo á las fibras descendentes, originarias del anillo nervioso que rodea al cuello. Nuestras preparaciones, donde ambas terminaciones están bien impregnadas, permiten afirmar la falta de relación alguna entre ellas, pues el anillo nervioso, bastante más periférico, formado por fibras finas con su peculiar modo de acabarse por engrosamientos, contrasta extraordinariamente con las otras, caracterizadas por el grosor de sus tubos nerviosos y la robustez de sus ensanchamientos. Además, comprendido el primero en el anillo vascular colocado por encima del seno, hállase constantemente separado de las terminaciones en empalizada, por el espesor de la túnica conjuntiva interna, engrosada en esta parte superior.

Según nuestras investigaciones, pues, el único origen de las terminaciones en empalizada, es el robusto haz de tubos nerviosos ascendentes, encargados de modo exclusivo, á nuestro parecer, de la sensibilidad del pelo tactil. Llegados al punto en que cesan las arborizaciones, por estrecharse la conjuntiva interna, bajo la influencia del rodete ó seno anulares, aplícanse los tubos nerviosos sobre la vitrea, siguiendo las inflexiones del folículo, á modo de las ballenas de un corsé, hasta alcanzar la parte más alta del engrosamiento folicular. En todo este trayecto, obsérvase que todos los tubos

(1) *Odenius*: Beiträge zur Kenntniss des an atomischen Baues der Tasthaaren *Arch. f mik. Anat.* B. 2, 1866.

(2) *Jobert*: Etudes d'anatomie comparée sur les organes du toucher chez divers mammiferes, oiseaux, poissons et insectes. *Annales des Sciences Naturelles*, serie V, Zoologie, 1872.

nerviosos exhiben distinto grosor, siendo los más delgados (fig. 4, B) un tercio ó un cuarto menores que los grandes (fig. 4, A); los primeros son los productores de las terminaciones en empalizada, y los segundos se descompo-

Fig. 4.—Maneras diversas de terminarse las fibras en empalizada: A, fibras productoras de meniscos tactiles; B, íd. de ensanchamientos longitudinales; C. engrosamientos de fibras finales; D, íd. de colaterales; E, de fibra de bifurcación; F, engrosamiento descendente; G, íd. ascendente con botón terminal; H, íd inserto lateralmente; I, fibra con engrosamiento ascendente y descendente; el primero, J, próximo á la glándula sebácea

nen en preciosas arborizaciones de meniscos tactiles, hipolemmales, que describiremos después.

Las terminaciones rectas ó empalizada son más numerosas en la parte más alta, es decir, después de pasar la segunda estrangulación, pero preséntanse ya al nivel del rodete anular. Son formadas por las fibras delgadas que pierden de repente la mielina, dividiéndose en dos ó tres fibras finas,

continuadoras de su trayecto ascendente, unas directa y otras oblícuamente, para engendrar un engrosamiento longitudinal en el cabo de cada una (fig. 4, C) ó en las fibras secundarias en que se dividen (fig. 4, E) ó emiten á modo de colaterales (fig. 4, D). Estos engrosamientos longitudinales están orientados en la longitud del pelo, y pueden ser divididos en tres clases: para formar los primeros la fibra se parte en dos, una terminada á poca distancia por un pequeño ensanchamiento esférico ú oval (fig. 4, F), y otra que próximamente á la misma distancia se dilata, directamente ó formando un codo si la fibra era oblícua, en un engrosamiento fusiforme longitudinal, estrechado de nuevo para regenerar la fibra y terminado más tarde por un botón (fig. 4, G). A veces falta una de las fibras de la dicotomia, porque el engrosamiento fusiforme asienta inmediatamente sobre la fibra madre (figura 4, C). En la segunda clase, la fibra, ya sea principal ó colateral, no se divide y forma solamente el engrosamiento fusiforme, en el cual se inserta por una de las extremidades (fig. 4, D) ó por la superficie (fig. 4, H). Por último, en la tercera clase, la fibra va á terminarse sobre otra longitudinal provista en cada cabo de un engrosamiento fusiforme (fig. 4, I). En la parte más alta del folículo, ya en contacto con el cuello, parecen como aplastados éstos, tomando entonces la forma triangular con un extraordinario espesor (figura 4, J).

Las neurofibrillas de todos los engrosamientos, tanto fusiformes como en botón, se disponen en bonitas redes formadas por hilos primarios y secundarios, de mallas longitudinales en aquéllos y redondeadas en éstos. En los apéndices triangulares descritos antes (fig. 4, J), vése á los hilos primarios formar verdaderas asas para descender nuevamente.

No queremos terminar la descripción de estas terminaciones sin hacer ver la semejanza existente entre las de la primera clase (fig. 4, K), y las arborizaciones más frecuentes descritas antes (fig. 2, D y 3, A), substituyendo la espátula de éstas por engrosamiento fusiforme de aquéllas.

*Hipolemmales.* — Fueron consideradas como el único modo de terminación en el pelo, por Dietl (1), para quien se acabarían mediante abultamientos oblongos en las tres primeras filas epiteliales; por Sertoli (2), que las suponía terminadas en unos corpúsculos estrellados y anastomosados existentes en la cubierta epitelial, por dentro del cuerpo cónico; por Mojsisovics (3), mantenedor nuevamente de los pequeños abultamientos cónicos en

(1) *Dietl*: Das Verhalten der Nerven, *Sitzungsberichte der K. Akademie de Wissensch.* Bd. 66. 1872.
*El mismo:* Beiträge sur vergleichenden Anatomie: *Id.* Bd. 68. 1873.
(2) *Sertoli*: Sulla terminazione dei nervi nei peli tattili. *Gazetta Medico-Veterinar.* 1872.
(3) *Mojsisovics*: Ueber die Nervenendigungen der Epidermis der Säuger. *Sitzungsberichte der K. Akademie de Wissens.* Bd. 71. 1875.

la vaina epitelial; por Merkel (1), descubridor de las células tactiles que llevan su nombre, sobre las que vienen á apoyarse las terminaciones hipolemmiales, siendo ellas las verdaderas terminaciones, y por Bonnet (2), partidario de abultamientos terminales, más ó menos análogos á los descritos por los autores anteriores, pero sin ser elementos celulares.

Aquel exclusivismo mantenido por los autores, considerando como único modo de terminación el encontrado por ellos, con los imperfectos métodos usados hasta entonces, comienza á desaparecer con Ranvier, al cual vemos admitir dos, hipolemmales por menisco tactiles y epilemmales en espátula; vuelve á renacer con Van Gehuchten (3) y Retzius, para quienes sólo existen las arborizaciones, y desaparece definitivamente con Ostroumow, que describe los tres modos de terminación. Desde este momento las terminaciones hipolemmales por los meniscos tactiles de Ranvier, han sido unanimemente aceptadas por Szymonovicz, Botezat y Ksjunin.

Nuestras preparaciones muestran preciosas impregnaciones de ellas. Son engendradas por aquellos tubos gruesos (fig. 4, A.), existentes entre las fibras paralelas, las cuales á distintas alturas, unas veces directamente y otras después de haberse dividido en varias ramas ascendentes y paralelas como los dientes de un tenedor, se encorvan y atraviesan la vitrea. Para Ostroumow, el autor que mejor ha observado y descrito las terminaciones en el pelo tactil, las tres terminaciones arboriformes, en empalizada y por meniscos tactiles, serían producidas por los mismos tubos nerviosos; nuestras observaciones nos han hecho ver que son distintos, pues si bien las fibras productoras de cada modo de terminación se suelen dividir, sus ramas se terminan de la misma manera, sin encontrar una sola productora de dos distintas terminaciones. No negamos en absoluto que pudiera observarse en alguna ocasión lo afirmado por Ostroumow, pero sería un hecho sumamente accidental y en nada desvirtuaría lo descrito por nosotros, pues después de recorrer bastantes preparaciones excelentes para este objeto, no hemos podido encontrar nada semejante.

Los meniscos tactiles encuéntranse por debajo de la vitrea, desde el rodete anular hacia arriba, en toda la extensión del engrosamiento epitelial, como habían descrito Ranvier, Ostroumow, Szymonovicz y Ksjunin, y no á todo lo largo del folículo, como suponía Botezat. Verdad es que los primeros describen como disposición rara, la existencia de meniscos tactiles en la parte

(1) *Merkel*: Tastzellen y Tastkörperchen bei den Hausthieren und beim Menschen. *Arch. f. mik. Anat.* Bd 2. 1875.

(2) *Bonnet: Loc. cit.*

(3) Quien desee más amplios informes históricos, los encontrará en la monografía citada de Van Gehuchten, hasta el año 1893 en que fué publicada y posteriormente esparcidos por las de Ostroumow, Szymonovicz, Botezat y Ksjunin, también citadas.

inferior del engrosamiento, pero no en todo el folículo, y nosotros no hemos hallado una sola vez menisco alguno por debajo del rodete anular, en los puntos en que se manifiesta, porque donde no lo hay, asciende el límite inferior hasta por debajo de la estrangulación superior; es decir, que los meniscos comprenden la misma extensión que las terminaciones en empalizada.

**Fig. 5.—Meniscos tactiles y terminaciones en empalizada en un folículo tactil de conejo: A, menisco de inserción; B, meniscos en escalera; C, menisco con largo hilo de inserción; D, menisco en corona; E, células estrelladas de la conjuntiva.**

En cuanto los tubos nerviosos atraviesan la membrana vitrea, perdiendo la cubierta de mielina, bien desde luego (fig. 6), ó después de formar un gran menisco longitudinal ó transversal (fig. 5, A), descompónese en varias ramas, verdaderas sartas de meniscos, de dirección preferentemente horizontal (fig. 6). La longitud de estas ramas es muy variable; las hay formadas de uno ó dos meniscos, si bien, por regla general, tienen lo menos tres, existiendo algunas de muchos más, pues con frecuencia son seccionadas antes de su terminación, contando ya cinco ó seis de estos. En ocasiones son ascen-

dentes, formando á modo de escaleras, en las cuales cada peldaño es un menisco de dirección horizontal, colocado á distinta altura que los demás y unido con ellos por delicados puentes (fig. 5, B). Estas uniones entre los de una misma arborización, son unas veces por cortos estrechamientos (figura 6, B) y otras por verdaderos hilos más ó menos largos (fig. 5, C). En aquellos donde la terminación de las ramas es sorprendida (fig. 6, C), se hace ésta por engrosamientos redondeados ú ovoideos de diferente magnitud, pero más pequeños que los meniscos.

Según Ranvier, Ostroumow, Szymonovicz, Ksjunin y Botezat, no habría verdaderas arborizaciones, estando todos los meniscos anastomosados, y si

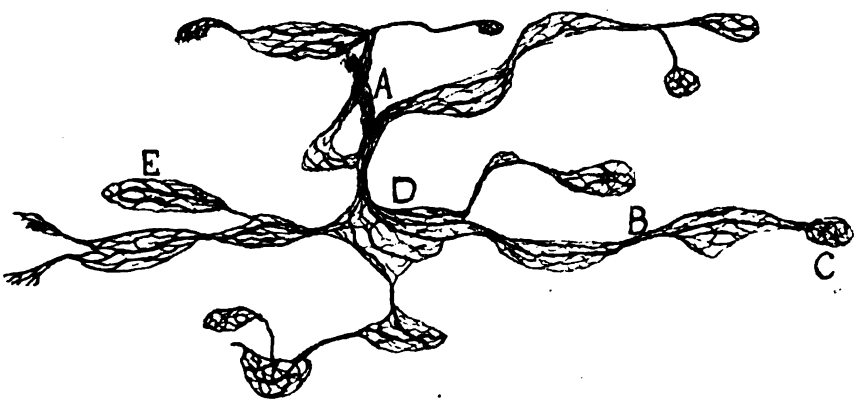


Fig. 6.—Meniscos tactiles en que se termina una sola fibra: A, punto de división; B, puente de unión; C, botón terminal; D, menisco que sirve de base á varias ramas; E, menisco terminal.

en ocasiones aparecen ramificaciones aisladas, como se ve en la figura primera de Ostroumow, son meras apariencias por la rotura de los hilos anastomóticos, pues están de tal modo enlazados los meniscos, que se los puede considerar como una vaina fenestrada, envolviendo la túnica epitelial por debajo de la vitrea Nuestras preparaciones niegan terminantemente este hecho; los meniscos se engendran por evidentes arborizaciones de las fibras nerviosas que perforan la vitrea, sin haber podido sorprender una anastomosis siquiera entre los meniscos de dos tubos diferentes; además, el que cada menisco se una solamente con otros dos á no servir de base para la producción de otras ramas, en cuyo caso lo hacen con tres (fig. 6, D), y la circunstancia de haberse teñido admirablemente en nuestras preparaciones la terminación de las ramas, no se compaginan muy bien con el modo de pensar de aquellos autores y da mucha fuerza á nuestra opinión, no pudiendo creer

que lo incompleto de la coloración nos permita ver sólo apariencias, porque nuestras impregnaciones son lo bastante completas para considerar como excepcional el que otra cosa suceda. Por otra parte, cuanto más contemplo los dibujos de las monografias de dichos autores, más me convenzo de que la insuficiencia de los métodos del cloruro de oro y azul de metileno ha dejado ancho campo á su fantasía, en tanto que el sencillo método de nuestro maestro impone sus resultados con fuerza irresistible, por la selección y constancia de sus impregnaciones. Precisamente estas deficiencias de tales procederes, han hecho mantener á Botezat varios errores, como: el negar la terminación por arborizaciones, creyendo se trataba del plexo profundo incompletamente teñido; suponer la presencia de meniscos en toda la altura del folículo; no considerar á estos como verdaderas terminaciones, sino á ciertos hilos que de ellos partirían *(einfache Endigungen)* para terminarse libremente en pleno tejido epitelial; etc., algunos de cuyos errores ha rectificado el mismo en su última monografía (1903), aunque cayendo en otros, comunes á todos los que han emp'eado estos métodos, como considerar á los hilos terminales por él descritos como los anastomóticos parcialmente teñidos.

La estructura reticular supuesta por Ostroumow en virtud de sus preparaciones coloreadas por el azul de metileno, preséntase en todo su esplendor con el nitrato de plata (fig. 6). Tanto los meniscos como los botones terminales, hállanse formados por magníficas redes de hilos primarios y secundarios semejantes á las observadas por nuestro maestro en las células funiculares de la médula de los mamíferos. Los hilos primarios suelen ser de dos á cinco y siguen la dirección de los meniscos por regla general; en los terminales veseles incurvarse trazando asas (fig. 6, C y E). Frecuentemente los meniscos simulan cálices que abrazan las células tactiles, pero en ocasiones hállanse desgarrados por varios hilos que parecen envolver á toda la célula Alguna vez (fig. 5, D) hemos encontrado, en lugar de verdaderos meniscos, fajas circulares alrededor de la célula tactil, atravesadas á modo de diámetros por hilos finísimos.

En los cortes longitudinales al través del pelo, dispónense los meniscos en una serie á cada lado de la vaina epitelial (fig. 1, J) por debajo de la vitrea, en forma de media luna. La concavidad, generalmente, se dirige hacia abajo, y se ve á sus fibras de origen atravesar la vitrea.

**Otras terminaciones.** — Expuestos los tres modos de terminación, considerados por nosotros como propios para la sensibilidad tactil, vamos á ocuparnos someramente de las demás terminaciones que se han descrito en el pelo cavernoso, y de las cuales, unas se impregnan con el nitrato de plata y otras no (al menos hasta ahora). Comencemos por las que se impregnan.

*Anillo nervioso.*—Admitido por Leydig (1), Schöbl (2), Boll (3), Dietl, Jobert, Bonnet y Merkel, ha sido mejor comprendido, en cuanto se han aplicado á su estudio métodos más perfectos por Ostroumow, poco extenso en este punto, Szymonovicz, el cual les dió el nombre de *ringförmiges Nervengeflecht*, Botezat y Ksjunin; y sólo á sus trabajos nos referiremos.

Poco explícitos Ostroumow y Szymonovicz, sobre la extensión de este anillo, según Ksjunin y Botezat, alcanzaría desde la glándula sebácea hasta el rodete anular, por dentro del seno y por fuera de la vitrea. Nuestras investigaciones nos le muestran perfectamente teñido, siempre en el espesor del *anillo vascular* que describimos (fig. 1, D), por consiguiente, debajo de la glándula sebácea, encima del seno anular, dentro de la túnica conjuntiva externa y fuera de la vitrea, pero siempre separada de ésta por una regular lámina conjuntiva (fig. 1, F), la verdadera prolongación de la conjuntiva interna á nuestro parecer. Además de los anillos vascular y nervioso, ocupan esta región gran cantidad de hacecillos conectivos, formadores de otro *anillo fibroso* entremezclado con los anteriores.

La mayor parte de las fibras productoras del anillo, proceden del plexo subpapilar, como habían observado casi todos los autores, y penetran en la región de los anillos, atravesando la porción refleja de la conjuntiva externa, cuando va á unirse á la interna. Es frecuente ver ingresar al mismo tiempo vasos que siguen la misma dirección, unas veces terminados en los tortuosos del anillo, tributarios á su vez del seno, ó directamente en éste. Como Szymonovicz y Botezat, hemos visto llegar á este anillo más fibras, unas lateralmente y otras ascendentes, y como ellos creemos que estas últimas no toman parte en los anteriores modos de inervación del folículo; es más, cuando existen no se confunden jamás con el nervio folicular, abordan el folículo mucho más arriba que aquél y se dirigen á la conjuntiva interna para continuar su trayecto ascendente por fuera de las fibras foliculares. Claro es que no podemos afirmar que esto ocurra siempre, siendo probable la llegada de alguna fibra con los nervios foliculares, aunque no las hemos visto.

Las fibras que penetran de las maneras dichas en el anillo, pierden la mielina ó profundidades variables, descomponiéndose en dos ó más ameduladas. En ocasiones, antes de perder la mielina, describen vueltas más ó menos completas, las únicas teñidas por el ácido ósmico. Al observar Szymonovicz, mucho más numerosas las fibras, en las preparaciones al cloruro de oro, dedujo que la mayor parte eran ameduladas, y á este parecer se han unido

(1) *Leydig:* Studien über die äussere Bedeckung der Säugethiere. *Arch. f. Anat un Physiol.* Von Reichert und du Boi Reymond, 1859.
(2) *Schöbl:* Varias monografías en los *Arch. f. mik. Anat.* Bd. 7 y 8, 1871 y 72.
(3) *Boll:* Ueber die Nervenendigungen in den Haarbälgen einiger Tasthaare. *Centralblalt f. med Wissensch.* Nr. 34, 1871.

Botezat y Ksjunin; con el método del nitrato de plata, compréndese esto perfectamente al ver la división de cada fibra medulada en varias sin mielina, largas finas, divididas repetidas veces sin anastomosarse y dando extensas vueltas en torno del pelo.

Es muy difícil determinar el modo de acabarse estas fibras. Según el sentir de Botezat, lo hacen sobre la vitrea; nosotros no lo hemos teñido sino raras veces, y en estas ocasiones se terminan por abultamientos de aspecto reticulado dentro del mismo anillo vascular.

*Intraepiteliales libres.*—Ranvier, en la primera edición de su *Tratado de técnica*, dice que entre las fibras perforadas de la vitrea, hay algunas terminadas libremente entre las células epiteliales, por dentro de la vitrea, después de describir una curva y dividirse. Ya hemos visto á Botezat admitiendo como verdaderas terminaciones las *einfache Endigungen*, que partían de los meniscos para acabarse libremente entre las células epiteliales, Ksjunin describió las intraepiteliales libres diferentes de las anteriores, por proceder de tubos nerviosos aislados después de atravesar la vitrea; y por último, Botezat en su postrera monografía deshace su error, admitiendo como buenas terminaciones los meniscos, y considerando sus *sencillas terminaciones* lo mismo que las intraepiteliales libres de Ksjunin como cosas anómalas, siguiendo á Retzius que también ha logrado teñir una, con el método de Golgi, en el pelo cavernoso del ratón de cinco á seis días. El método del nitrato de plata no las ha impregnado una sola vez, de modo que debe ser hecho anómalo, pues á haber existido, no comprendemos su falta de impregnación al lado de la excelente de los meniscos.

*Terminaciones en las trabéculas y paredes del seno sanguíneo.*—Además de las arborizaciones que, como ya dijimos, se terminan en ocasiones sobre las trabéculas del seno cavernoso, ha descrito Ostroumow un elegante plexo de fibras finas y varicosas extendido por las túnicas conjuntivas interna y externa y trabéculas de la porción cavernosa hasta el seno anular. El nitrato de plata no lo tiñe, y creemos con aquel autor que se trata de fibras vasomotoras, las cuales no se impregnan muy bien hasta ahora, con este método.

*Terminaciones en la papila.*—Considerada exenta de terminaciones por Bonnet, Orru (1) las consiguió teñir con constancia en el conejo de Indias; después Retzius (2) las ha logrado ver una sola vez, por lo que las considera anómalas; por último, descritas por Ostroumow, han sido aceptadas por Botezat y Ksjunin. Para Ostroumow y Ksjunin, estas fibras son de naturaleza vasomotora, pues aunque no se tiñen las terminaciones, su aspecto y la falta de apropiación para apreciar el movimiento del pelo inclinan el ánimo

(1) *Orru. J. Moleschott's*: Untersuchungen zur Naturlehre. Bd. 15, 1884.
(2) *Retzius*: Ueber die Eudigungsweise der Nerven an den Haaren des Menschen. *Biol. Untersuch.* Bd. 6, 1894.

en este sentido. Botezat, en cambio, supone que son vasomotoras y sensitivas, siendo precisamente estas últimas las teñidas por él, pues no tienen la finura de aquéllas en las cubiertas conjuntivas y el mesenterio, y en cambio presentan engrosamientos, como los botones gustativos, á los que recuerdan. Nosotros no hemos conseguido impregnarlas, por lo que nos inclinamos al supuesto de su naturaleza vasomotora.

## PELOS COMUNES

Aunque incluídos bajo este epígrafe todos los pelos sin seno cavernoso, impónese su estudio sistemático para apreciar las diferencias existentes entre los de seres de distintas especies y los de diferentes regiones de uno mismo, diferencias de entidad, como veremos comparando las terminaciones en los pelos ordinarios del hocico del conejo, rata gris y rata blanca y las de la pestaña humana; aquéllas corresponden más ó menos á las descripciones dadas por los autores que se han ocupado de este asunto; en cambio, éstas últimas sepáranse de todo lo descrito hasta ahora, formando un término medio por su riqueza y extensión entre el pelo común y el tactil.

*Terminaciones en los pelos del hocico.*—Perfectamente resumida la historia del estudio de la inervación de los pelos comunes hasta el 1893, en la excelente monografía de Van Gehuchten, expondremos solamente aquellos datos necesarios para la exposición de nuestras investigaciones.

Descrito por Schöbl un anillo nervioso en torno del pelo por debajo de la glándula sebácea, como estación de las fibras que iban á terminarse en unos corpúsculos especiales inferiores al bulbo y aceptada íntegramente esta descripción por Boll, Beil negó la existencia de dichos corpúsculos, admitiendo únicamente el anillo nervioso, cuyas fibras no vió terminar; encargándose Stieda, por último, de demostrar que tales corpúsculos eran botones destinados á producir nuevos pelos. Más tarde, Jobert primero, y Arnstein después, niegan el anillo nervioso, al cual considera aquél de naturaleza fibrosa, exponiendo como sola terminación fibras longitudinales, formadoras de un verdadero collar por fuera de la vitrea. Bonnet abandona estos exclusivismos y admite el anillo nervioso y las fibras longitudinales, uno y otras engendrados por los tubos nerviosos destinados al folículo, diferentes en número, así como las fibras longitudinales y anulares, según el diámetro del pelo y el animal y región de donde procede, pero conservando la misma disposición fundamental. Las investigaciones de Bonnet fueron confirmadas, con ligerísimas variantes, por Merkel, los esposos Hoggan, Schwalbe, Ranvier y Kölliker.

Van Gehuchten consideró agotado el tema mientras se siguiera empleando el ácido ósmico y el cloruro de oro, por lo cual aplica el método de Golgi



LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

en ratas y ratones blancos de pocos días, llegando á las conclusiones siguientes:

«I. El aparato nervioso terminal en los folículos de los pelos ordinarios de la rata y ratón blancos, está formado comunmente por las ramificaciones de una sola fibra nerviosa. Excepcionalmente, sin embargo, dos ó tres fibras pueden tomar parte en su constitución.

II. Este aparato está formado en todos los folículos de los pelos ordinarios; de una rama nerviosa circular más ó menos completa ó de un anillo nervioso» de una sola fibra, en el mismo plano que las verticales y debajo de ellas, «de donde parten numerosas fibrillas verticales, generalmente ascendentes. Estas forman alrededor del pelo en el espesor del folículo, una verdadera corona de fibrillas nerviosas.

III. Estas fibrillas verticales se terminan libremente en el espesor de la membrana vitrea.»

Retzius confirmó, salvo pequeñas diferencias, los resultados obtenidos por Van Gehuchten, aunque hace notar, y así lo representa en las figuras 7 y 8, tabla 16 de su primera monografía, que en el labio superior y en la oreja del conejo no se presenta tan sencilla la disposición en corona, sino más compleja ramificación. Por último, Botezat, en un primer trabajo sobre los pelos tactiles, da cuenta en breves líneas de lo obtenido con el azul de metileno en los comunes, confirmatorio de las ideas de Bonnet.

Nuestras preparaciones de una claridad meridiana, por lo completo de la impregnación de las neurofibrillas en rojo obscuro ó negro, resaltando sobre el amarillento de los demás tejidos, nos han hecho ver la exactitud de la descripción de Bonnet, á pesar de haber investigado este autor con método tan imperfecto como el cloruro de oro, no permitiéndonos encontrar una sola vez nada que se parezca á lo expuesto por Van Gehuchten y Retzius, aunque hemos trabajado también sobre la rata blanca. Altamente sorprendidos por estas discrepancias entre los métodos de Cajal y Golgi, siendo así que estábamos acostumbrados á ver al primero confirmar los resultados obtenidos con el segundo, salvo las diferencias resultantes de estar teñidas exclusivamente las neurofibrillas, á estarlo todo con gran inconstancia, hemos procurado en vano darnos una explicación satisfactoria, y solamente nos queda la remota duda de que dependan de haberse servido Van Gehuchten de ratas y ratones blancos de pocos días; aunque no es probable, pues poseemos preparaciones de ratón gris de pocos días y no hay diferencia apenas con lo observado en el adulto. Por otro lado, parécenos que el pelo no se presta mucho á la aplicación del método de Golgi, en vista de los incompletos resultados obtenidos por Van Gehuchten y Retzius en los pelos tactiles.

Cada pelo común recibe varios tubos nerviosos, diez ó más, que unas veces llegan unidos en un solo haz procedente del plexo subpapilar, y otras en

varios, de dos á cinco, frecuentemente tres de la misma procedencia y abordan el folículo en puntos distintos (fig. 8). Tanto en uno como en otro caso, á su llegada al pelo pierden su paralelismo, deshaciéndose el haz para que cada tubo alcance, después de varias revueltas, la parte donde ha de terminarse, distinguiéndose desde luego en dos grupos, uno el de las que van á constituir las fibras paralelas ascendentes, y otro el de las formadoras del anillo

Fig. 7.—Terminaciones en un pelo común del hocico de conejo: A, cilindros ejes ascendentes; B, divisiones en tenedor; C, fibra indivisa, con D, su botón terminal reticulado; E, anillo terminal; F, fibra en asa; G, fibra del anillo; H, fibra que de profunda se hace superficial ingresando en el anillo.

nervioso. Los primeros penetran siempre por debajo de la terminación y cerca de ella, sin cambiar de dirección si son ascendentes (fig. 7 A), ó después de trazar un arco más ó menos cerrado, según sea descendente ú horizontal (fig. 8, A); en este punto pierden la mielina, continúan su ascensión, dividiéndose varias veces en modo de tenedor (fig. 7, B), ó sin dividirse (fig. 7, C), para formar en torno del pelo un elegante collar de fibras paralelas.

En las dicotomías y en la parte superior donde se ensanchan, apréciase bien á trechos su estructura reticular. Estas fibras paralelas son numerosas,

como puede verse en las figuras 7 y 8, y se terminan á la misma altura, muchas por engrosamientos, unas veces formados por un retículo delicado (figura 7, D), otras por una fibra en anillo (fig. 7, E), y bastantes después de describir una asa, descienden adelgazándose á poca distancia, sin que hayamos podido averiguar su manera de terminarse (fig. 7, F).

Los tubos productores del anillo no tienen sitio fijo para la penetración, haciendo, tanto por la parte inferior unidos á los anteriores, como por la medio ó la inferior; desde luego colócanse con un plano más externo, puesto que el anillo nervioso rodea por fuera al collar de fibras, y después de perder la mielina (fig. 7, G) ó antes á veces (fig. 8, B) se convierten en horizontales dividiéndose repetidamente para dar origen á numerosas fibras de trayecto circular alrededor del pelo, que sobrepasan hacia arriba la terminación de las fibras paralelas. El modo de terminarse estas fibras no está completamente determinado por la rareza con que se impregna, pero hemos obtenido, en ocasiones, fibras que se terminaban por engrosamientos siempre más externamente colocados que la capa de fibras paralelas, sin ponerse en contacto con la vitrea y menos penetrar por debajo de ésta. Los abultamientos son alargados (fig. 8, C), de tamaño variable (fig. 8, D y C) y de estructura reticular delicadísima; y si bien á veces hánnos parecido terminales, ciertos de ellos dan lugar á finísimas fibras (fig. 8, D) que se agotan á poco, no permitiéndonos afirmar si éste es su propio modo de acabarse ó si se trata de abultamientos de tránsito.

También en el trayecto de las fibras circulares vénse sitios con una disposición reticular claramente manifiesta (fig. 8, E), y en las bifurcaciones hállanse redes ó pequeños triángulos análogos á los observados en el pelo tactil.

No todas las fibras hallan desde luego el plano de su terminación, habiéndolas que después de penetrar con las anulares y contribuir á la formación del anillo en una extensión mayor ó menor, pero sin pasar generalmente de media circunferencia, se hacen profundas y ascendentes para formar una fibra paralela (fig. 8, F); por el contrario, otras que ingresaron con las paralelas, continúan su marcha ascendente algún trayecto, incúrvanse y dirígense hacia afuera, dando origen á una fibra en anillo (fig. 7, H). Estas, además, pueden producir colaterales, transformadas á poco en fibras circulares también.

*Pestañas humanas.*—Fuera de los imperfectos trabajos de Jobert, Arnstein y algún otro, no conocemos monografía alguna donde se hallen bien estudiadas las terminaciones nerviosas en los pelos humanos; nosotros nos encaminamos á este objeto, gracias al sencillo procedimiento de nuestro maestro, y vamos á empezar por las pestañas, dejando para más adelante los de las demás regiones del cuerpo.

Ya dijimos al empezar el estudio de los pelos ordinarios, que las pestañas humanas forman una fase de transición entre los pelos comunes, primitivos en la evolución, y los tactiles, más tardíamente desarrollados y apropiados especialmente al modo particular de verificar el tacto ciertos animales, por medio del hocico; evidenciándose en este caso como en otros muchos, la relación existente entre la evolución de cada órgano y el ejercicio de su

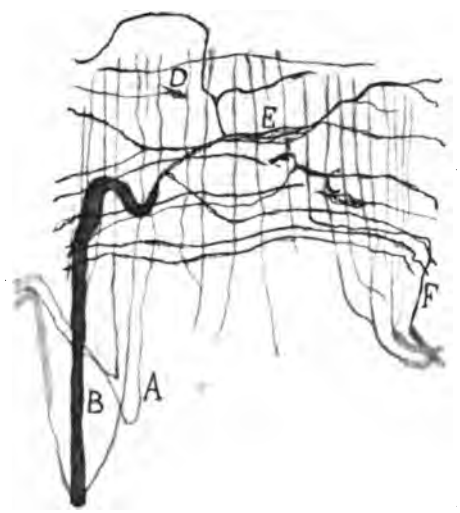


Fig. 8. –Terminaciones en el pelo común del hocico de conejo: A, fibras formadoras del collar; B, fibra productora del anillo; C y D, botones terminales; E, engrosamiento de trayecto; F, fibra superficial que se hace profunda.

función, independientemente de la evolución total de los seres, pues el hombre que á la cabeza de todos figura, carece de pelos tactiles. Están desprovistos de seno cavernoso, pero su tamaño es bastante superior al de los pelos comunes de otros órganos, sin alcanzar el de los tactiles. Presentan, como los comunes, una estrangulación por debajo de la glándula sebácea, y en ella verifícase la terminación de las fibras nerviosas; pero no es una depresión suave á modo de tronco de cono, sino brusca, formando la vaina epitelial por debajo un saliente triangular con su borde superior cóncavo en muchas ocasiones, en el cual se apoyan las fibras á su entrada en el folículo. Gene-

ralmente, en cada corte longitudinal, encuéntranse tres ó cuatro pestañas, además de algunos pequeños pelos comunes.

Están inervadas por varios troncos nerviosos, de uno á cinco, sumando entre todos de 20 á 50 tubos, término medio entre la centena y la decena de los tactiles y comunes, respectivamente. Proceden del plexo subpapilar, al cual llegan por gruesos haces profundos, penetrando en el folículo, los más, al nivel de la estrangulación, los menos, más inferiormente para agotarse allí, ó alcanzarla después de un trayecto variable á lo largo del pelo. En la parte más baja de la estrangulación fórmase con las fibras de tan diversos orígenes un robusto é intrincado anillo, del que parten las fibras productoras de los varios modos de terminación.

En cuatro podemos dividir éstos: por *arborizaciones*, en *collar*, en el *corpúsculo lateral* y en *anillo*.

Las *arborizaciones* cubren una gran parte del pelo por debajo de la estrangulación y son muy análogas á las observadas en la parte inferior del engrosamiento de los pelos tactiles. Sus fibras formadoras proceden, las más bajas, de aquéllas que penetraban por debajo del estrechamiento para agotarse allí, mientras las superiores toman origen en el grueso anillo de ingreso descrito. Tanto éstas como aquéllas, suelen dividirse varias veces en ramas terminadas á gran distancia unas de otras. Al comenzar las arborizaciones pierden la mielina, continuándose con una fibra relativamente gruesa, partida repetidamente y provista de trecho en trecho y en las divisiones de engrosamientos, á cuyo nivel se separan las numerosas neurofibrillas que las forman para engendrar elegantes redes, como vimos en los pelos tactiles. En toda su longitud, y sobre todo al nivel de los engrosamientos, emiten colaterales finísimas, de una ó dos neurofibrillas, abultadas una ó más veces y terminadas por otro ensanchamiento en forma de botón, que, como los fusiformes del trayecto, están constituídos por delicadísimas redes. Las ramas de bifurcación de la fibra principal adelgazan progresivamente, aunque conservando el aspecto de aquélla, y termínanse, ó por un engrosamien to del que parten varias fibritas análogas á las colaterales descritas, con sus mismos ensanchamientos terminales y de tránsito, ó sin alcanzar la delgadez de éstas, acaban en un fuerte engrosamiento terminal, reticular como todos los anteriores, con hilos primarios y secundarios.

El *collar* ocupa el fondo de la estrangulación en toda su longitud: las fibras meduladas que van á formarle pierden su mielina cuando llegan al anillo de ingreso (fig. 9, A), dando origen á finísimas fibras, convertidas en ascendentes, rectas ó muy quebradas, después de un trayecto variable, aunque generalmente corto; á distintas alturas engruésanse, tomando un aspecto francamente reticulado (fig. 9, B). Se dividen varias veces y las ramas son finas y homogéneas ó gruesas y reticuladas, según el sitio de la bifurca-

ción. Al acercarse á las glándulas sebáceas, algunas fibras se terminan en botones reticulares, de trayecto (fig. 9, C) y finales (fig. 9, D); pero el mayor

**Fig. 9.—Terminaciones en collar en una pestaña humana: A, fibras del anillo de ingreso; B, engrosamiento de los hilos; C y G, engrosamiento de trayecto; D, E y H, íd. terminales; I, íd. colateral; F, hilos terminales.**

número refléjanse, para hacerse descendentes de nuevo, rodeando al pelo de una corona de asas sumamente característica. Ya en esta situación descen-

dente, unas se terminan por abultamientos (fig. 9, E), otras producen fibras extraordinariamente delgadas y largas, cuya terminación resulta imposible alcanzar (fig. 9, F) y algunas vuelven á hacerse ascendentes de nuevo, para terminarse igualmente por botones (fig. 9, G). Frecuentemente no es posible ver la terminación de las asas; así es que no sabemos si todas acabarán de los modos indicados ó dichas asas constituirán una verdadera terminación. Algunas finas fibras ascendentes no se engruesan jamás hasta los abultamientos finales (fig. 9, H). También se observan engrosamientos redondeados ó piriformes pendientes de cortas fibras emanadas de las anteriores (fig. 9, I). En ocasiones súmanse en una misma fibra varios de los modos descritos.

Los engrosamientos, tanto terminales como de trayecto y colaterales, son piriformes, ovales ó redondeados y muy numerosos, cual corresponde al gran número de fibras terminadas en las pestañas; con frecuencia hállanse abultamientos más ó menos rectangulares, de los que parten varios hilos (dos á cinco ó más) finos y cortos, terminados por pequeñas nudosidades, y más abundantes son todavía los botoncitos finales precedidos de fuertes engrosamientos reticulares (fig. 9, G y H). El tamaño de todos ellos es variable, siendo, por regla general, los finales más pequeños que los de trayecto y colaterales, exhibiendo unos y otros una estructura finamente reticulada, con filamentos primarios y secundarios y mallas que corresponden en su forma á la de los botones. Todas las intumescencias adósanse comúnmente á la vitrea, aunque algunas se dirigen hacia afuera para acabarse en pleno tejido conjuntivo.

No son menos características las terminaciones en el *corpúsculo lateral*. Damos este nombre á una masa redondeada, colocada frecuentemente al lado del pelo por fuera de la estrangulación, de diámetro inferior á la longitud de ésta, que mide de dos á tres décimas de milímetro de diámetro, mientras aquél oscila entre 0,5 y 1,5 décimas. Su forma, redondeada ú oval, (fig. 10, A) generalmente, en ocasiones muéstrase rectangular de más de dos décimas, con una mitad superior semejante á los corpúsculos redondeados, abundantes en terminaciones periféricas y otra inferior sin tantas ramificaciones. Está constituído por un apretado acumulo de células poliédricas algo alargadas, de 10 á 15 micras de longitud por siete á 10 de espesor, provistas de grueso núcleo ovoide con una longitud de siete á ocho, por tres ó cuatro de espesor. Sumergido en el tejido conjuntivo ambiente del pelo, hállase constantemente separado de él y de las terminaciones nerviosas por una membrana anhista idéntica á la vitrea del pelo, no coloreada por el nitrato de plata. En alguna ocasión nos ha parecido verle formado por una masa esférica central y homogénea, rodeada de dos hileras de células.

Desde luego llama la atención su semejanza con la cubierta epitelial del

pelo, que hace pensar en una prolongación de ésta; mas tal idea, que apenas encuentra base para ser sostenida en los cortes antero-posteriores, pues el folículo se muestra liso sin más depresión que la correspondiente á la terminación del nervio, se confirma plenamente en los cortes paralelos á la superficie del párpado, en los cuales se ve la superficie de la vaina epitelial pro-

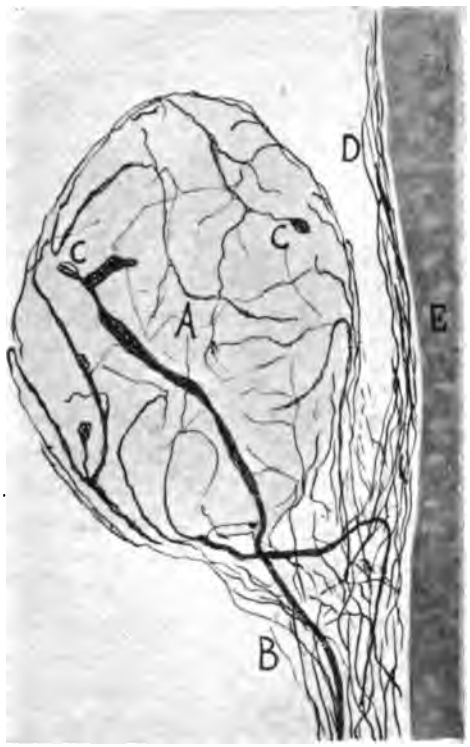


Fig. 10.—Corpúsculo lateral de la pestaña humana: A, corpúsculo; B, anillo de ingreso; C, botón terminal; D, collar; E, vaina epitelial.

vista de una porción de eminencias y depresiones de diferente magnitud, hasta formar en ocasiones gruesos abultamientos ovoideos, pendientes de la cubierta por un delgado pedículo. A éstos corresponden los corpúsculos laterales que, originados en la parte más próxima á la estrangulación, se dirigen hacia arriba y afuera, para colocarse á la misma altura, cambiando varias veces de dirección, por lo que en una porción de cortes, sólo se observa esta continuidad por completo en dos ó tres pestañas. Puede existir más de uno en el mismo pelo.

A la periferia de estos corpúsculos laterales dirígense desde la porción más externa del anillo de ingreso (fig. 10, B) fibras de distinto grosor, si bien todas ellas fibriladas aparentemente. Exhiben del mismo modo que todas las anteriores, espesamientos en su trayecto, y llegadas al corpúsculo le contornean dividiéndose. Las ramas de las divisiones van siendo más delgadas cada vez, con elegantes redes en las dicotomías, y rodean también al corpúsculo. A casi todas estas fibras, después de un trayecto más ó menos largo y tortuoso, véselas terminar por engrosamientos reticulares, redondeados ó fusiformes (fig. 10, C), en contacto con el corpúsculo y su pedículo.

Otros modos de terminación hemos visto, pero tan raramente, que habremos de esperar ulteriores investigaciones para decidir si se trata de disposiciones constantes ó de hechos anómalos. Trátase en el primero, de una fibra que, procedente de las pericorpusculares, se dobla hacia adentro para hacerse intracorpuscular, y acábase por un botoncito al nivel de la segunda fila de células; y en el segundo, de otras dos de la misma procedencia terminadas por dos pequeños ensanchamientos en forma de copa, en contacto con dos células existentes por fuera del corpúsculo. No nos extrañaría que la segunda fuera una leve apariencia producida por dos botones incompletos; pero la primera es evidente y solamente habrá de decidirse si el hecho es anómalo ú ordinario.

El *anillo*, cuarto modo de terminación en la pestaña, encuéntrase en la parte más alta de la estrangulación, por fuera y encima de los cabos del collar, por debajo de la glándula sebácea y encima del corpúsculo lateral. Los hilos que le forman llaman la atención por su finura y proceden de delgados cilindros, que á él llegan desde el anillo de ingreso; también nos ha parecido contribuir á su formación en ocasiones, algunas de las finas fibras producidas por los nervios del collar. Describen vueltas flexuosas más ó menos numerosas y completas, se dividen repetidamente sin anastomosarse y terminanse por botones reticulares en el tejido conjuntivo.

En el párpado existen también pequeños pelos comunes provistos de terminaciones nerviosas. Son éstas semejantes á las descritas por nosotros en otros mamíferos, si bien el anillo disminuye extraordinariamente hasta desaparecer por completo en ocasiones, haciéndose más gruesas las fibras paralelas, terminadas generalmente, por asas gruesas y reticulares, como en las pestañas, que con frecuencia vuelven á hacerse ascendentes.

## TERMINACIONES SENSITIVAS EN OTROS ÓRGANOS

*Corpúsculos de Meissner.*—Los hemos visto bien impregnados en el pulpejo de los dedos de la mano y pie, en el hombre adulto y en el niño. Responden á la morfología descrita; pero el nitrato de plata permite seguir perfecta-

mente las divisiones y revueltas de las fibras nerviosas, apreciándose con claridad sin igual su trayecto expiróideo. La fibra ó fibras matrices relativamente gruesas dan gran cantidad de colaterales finas, que se vuelven á dividir en ocasiones, contribuyendo á enmarañar de modo extraordinario el corpúsculo. Tanto unas como otras presentan engrosamientos de trayecto, siendo muy difícil ver la terminación por sus numerosas revueltas y la confusión que añaden los núcleos; pero de todas maneras podemos afirmar que con frecuencia termínanse por abultamientos, pequeños los de las colaterales y gruesos los de las principales por regla general. En más de una ocasión hemos visto á una de las fibras gruesas, después de tomar parte en la formación del ovillo nervioso de varios lobulillos de un mismo corpúsculo, pasar al superior, donde describiendo un caprichoso lazo se terminaba por una gruesa nudosidad redondeada, en la parte más superior del corpúsculo, debajo de la cápsula. También hemos podido ver alguna fina colateral, dando origen á un grueso abultamiento redondeado, inmediatamente debajo de la cápsula y hasta recubierto por una capsulita propia, análoga á la vista por nuestro maestro (1) en las bolas de los ganglios raquídeos.

Aparentemente la estructura de todos los hilos de la ramificación es fibrilar por el apretamiento de las redes; pero en todos aquellos puntos ensanchados, de tránsito ó finales, la reticulación es evidente. En una porción de corpúsculos examinados, no hemos podido sorprender una sola anastomosis.

*Corpúsculos de Herbst.*—El método del nitrato de plata sólo (primera fórmula) fué aplicado con fortuna por Dogiel (2) al estudio de los corpúsculos de Grandry-Merkel y de Herbst. Nosotros hemos utilizado la fórmula tercera, ó sea del alcohol amoníacal, consiguiendo teñir en las escasas tentativas hechas en el pichón los de Herbst, que se amoldan á lo descrito por Dogiel, si bien esta modificación del método da mucha más finura á las preparaciones y permite observar perfectamente la forma estrellada de las células que existen en sus cápsulas centrales.

*Corpúsculos genitales.*—Algunos del prepucio de un niño de doce años se nos han mostrado con sus hilos de un color moreno ó casi negro, correspondiéndose con los descritos por Dogiel (3), si bien los pocos observados por nosotros hasta ahora, presentan sus hilos longitudinales con relación al corpúsculo.

(1) *S. R. y Cajal*: Tipos celulares de los ganglios sensitivos del hombre y mamíferos. *Revista de la Real Academia de Ciencias exactas, físicas y naturales de Madrid.* Núm. 2, t. II. Marzo, 1905.

(2) *Dogiel:* Ueber die Nervenendigungen in den Grandry'schen und Herbst'schen Körperchen in Zusamenhange mit der Frage der Neuronentheorie. *Anat. Anz.* Bd. 25, 1904.

(3) *Dogiel*: Die Nervenendigungen in der Haut der äusseren Genitalorgane des Menschen. *Arch. f. mik. Anat.* Bd., 41.

*Corpúsculos de Krause.*—Próximos á la parte media de dos folículos, hemos encontrado en pleno tejido conectivo del párpado humano, cuatro corpúsculos análogos á los de Krause, descritos por Dogiel en la córnea (1), borde y conjuntiva palpebrales (2) y órganos genitales externos, si bien su situación, la poca claridad de la cápsula y habernos parecido ver núcleos interiores, nos hacen dudar de su completa correspondencia. Las fibras nerviosas describen gran número de revueltas con multitud de nudosidades en las divisiones, en el trayecto y en las terminaciones; las fibras presentan aparente estructura fibrilar, en tanto que las nudosidades están formadas por preciosas redes.

*Husos de Kühne.*—En nuestras investigaciones sobre las placas motrices, hemos encontrado en el músculo intercostal del conejo, dos ó tres husos regularmente impregnados, para que nos permitiera observar su estructura. Desde luego los tubos formadores son mucho más gruesos que los distribuídos en las placas y se ramifican como había sido determinado por otros procedimientos. La estructura de sus ramitas ascendentes y descendentes, así como la de los múltiples engrosamientos que ofrece, es reticular.

*Conclusiones.*—1.ª El método preferible para el estudio de las terminaciones sensitivas, es el de inmersión previa en alcohol amoníaco, fórmula tercera.

2.ª Los pelos tactiles poseen tres túnicas: conjuntivas, las externa é inna y vascular, formada de abajo á arriba por el *cuerpo cavernoso*, el *seno anular* y el *anillo vascular*, la intermedia.

3.ª La vaina epitelial presenta en su ensanchamiento dos estrangulaciones, que le dividen en tres abultamientos, donde existe rodete anular, y solamente dos dilataciones y una estrangulación donde no le hay.

4.ª Las terminaciones en los pelos tactiles pueden dividirse, á nuestro modo de ver, en *principales* y *accesorias*, según que tengan á su cargo la sensibilidad tactil ó la inervación vascular preparatoria de aquélla. Constituyen las primeras las *arborizaciones* del ensanchamiento inferior y parte baja del folículo, y los *meniscos tactiles* y terminaciones en *empalizada* de las dos estrangulaciones y los dos ensanchamientos superiores. Las accesorias hállanse formadas por el *anillo vascular*, colocado en la región por donde penetran los vasos, probablemente para provocar cierto eretismo de la capa vascular que, fijando el pelo, le haga más propicio á la apreciación de sus movimientos y por las terminaciones en las *paredes y trabéculas del seno y papila.*

(1) *Dogiel*: Die Nerven der Cornea des Menschen. *Anat. Anz.*, 1890. Die Nerven und Körperchen (Endkolben, W. Krause) in der Cornea nud Conjunctiva bulbi des Menschen. *Arch. f. mik. Anat.* Bd. 37.

(2) *Dogiel*: Die Nervendigungen in Lidrande und in der Conjunctiva palpebr. des Menschen. *Arch. f. mik. Anat.* Bd. 44.

5.ª El pelo común hállase inervado por varios tubos nerviosos terminados en el *anillo* y en las *fibras paralelas.*

6.ª En las pestañas humanas el *anillo* es rudimentario, en tanto que las *fibras paralelas* adquieren notable desarrollo, completándose con las terminaciones en el *corpúsculo lateral* y las arborizaciones, su inervación.

7.ª Las varicosidades obtenidas con otros métodos en las terminaciones nerviosas, preexisten y están formadas por evidentes retículos, que dan un nuevo golpe á la teoria de la independencia de las neurofibrillas mantenidas por Bethe y Nissl.

8.ª Las anastomosis admitidas por todos los autores entre los meniscos tactiles, son un error frecuente también en otras terminaciones periféricas ó centrales, cuando á su estudio se aplican procedimientos incompletos ó poco selectivos, como el cloruro de oro y el azul de metileno, pero desaparecen tan pronto como se sustituyen por métodos que seleccionan los elementos nerviosos con gran corrección y constancia.

Para terminar, réstanos sólo expresar nuevamente nuestra eterna gratitud á las innumerables atenciones, acertada dirección é inapreciables enseñanzas de nuestro sabio maestro D. S. Ramón y Cajal, á las cuales, más que á las propias escasas luces, débese éste, como todos nuestros modestos trabajos.

# LAS CELULAS DEL GRAN SIMPATICO DEL HOMBRE ADULTO

POR

S. R. CAJAL

Nuestros conocimientos tocante á la fina anatomía de los ganglios simpáticos se refieren principalmente á los mamíferos jóvenes ó en estado fetal. Y si bien es cierto que, por lo que hace á la morfología de las células, el método de Golgi, aplicado por nosotros (1), Retzius (2) y V. Gehuchten (3) en el perro y gato adultos, suministró datos de positivo valor, hay que confesar que para el estudio de la disposición de las fibras nerviosas aferentes ó meduladas ha sido hasta hoy indispensable recurrir á mamíferos jóvenes (V. Gehuchten, Luigi Sala) (4) ó á embriones de ave y mamífero (Cajal, v. Lenhossek). Tampoco las importantes investigaciones efectuadas por Dogiel mediante el azul de metileno, en parte confirmadas por Kolliker (5) Lavilla y nosotros, versan sobre el cordón simpático principal del hombre, sino sobre los pequeños focos viscerales de pequeños mamíferos, cuya estructura pudiera muy bien diferir de la de los ganglios de la cadena intervertebral. Hagamos notar á este respecto que la mayoría de las figuras y descripciones del histólogo ruso, aparecidas en su extensa monografía del año 96 (6), corresponden al plexo nervioso de la vejiga de la hiel del perro adulto. En cambio las nuestras, más recientes, debidas al mismo proceder técnico, han versado sobre la citada cadena simpática del gato y conejo (7).

Resulta, pues, en definitiva, que ignoramos cuál sea la disposición estructural de las células simpáticas del hombre adulto, al que jamás pudieron aplicarse con fortuna, por razones fáciles de comprender, los métodos

(1) *Cajal:* Notas preventivas sobre la retina y gran simpático de los mamíferos. *Gac. San. de Barcelona*, 10 Diciembre 1891.

(2) *Retzius*: Uel er den Typus der sympathischen Ganglienzellen der höheren Thiere. *Biol. Unters.* N. F. Bd. III, 1892.

(3) *Van Gehuchten*: Les cellules nerveuses du sympathique chez quelques mammiferes et chez l'homme. *La cellule.* Tom. VIII, fasc. 1, 1892.

(4) *Luigi Sala:* Sulla fina Anatomia dei ganglii del simpatico. *Monit. Zool. Ital.* 31 Agosto 1892 Vol. III, n. 7 8.

(5) *V Kolliker*: Lehrbuch der Gewebelehre 6 Auff Bd. II, 1896

(6) *A. Dogiel:* Zwei Arten sympatischen Nervenzellen. *Anat. Anz* núm. 21, 1896.

(7) *Cajal:* Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados, Tomo III, parte 2.ª, 1904.

reveladores de la morfología celular; esto es, los de Golgi y Ehrlich. Y aun cuando el sistema nervioso vegetativo humano ha sido impregnado por el cromato de plata, estos ensayos, que no aportaron ningún resultado nuevo, realizáronse en los embriones ó fetos. (V. Gehuchten, Lenhossek, etc.)

Hace tiempo que abrigamos la profunda convicción de que la estructura del sistema nervioso del hombre no sólo es más perfecta y complicada que la de los demás mamíferos en orden á las esferas intelectuales, sino hasta en lo concerniente á focos nerviosos de baja jerarquía fisiológica, tales como los ganglios raquídeos y simpáticos. En tal concepto, la generalización al hombre de los resultados obtenidos en los pequeños mamíferos resulta algo abusiva, siendo únicamente valedera para las líneas generales de la arquitectura neuronal y el plan fundamental de conexiones intercelulares. Lo mismo cabe afirmar sobre la significación de las disposiciones fetales ó embrionarias del hombre, harto frecuentemente tomadas como estructuras terminales ó definitivas, cuando en la mayoría de los casos deben ser estimadas cual fases evolutivas reveladoras del esquema abstracto de la organización de los centros, esquema que, una vez instaurada la actividad funcional específica, recibirá importantes retoques, adiciones y complicaciones.

Estas ideas, sugeridas hace tiempo por el hecho de que en el hombre, aun los centros mal llamados atróficos como los olfativos (asta de Ammon, circunvolución del hipocampo, etc.), encierran una textura más complicada que los correspondientes de los animales mejor dotados (perro, por ejemplo), nos ha conducido recientemente al análisis de los ganglios sensitivos, y actualmente al estudio del gran simpático humano, aprovechando al objeto la inestimable ventaja del proceder del nitrato de plata reducido, de impregnar las células de cadáveres no frescos, amén de consentir la ejecución y exploración de cortes, relativamente espesos, y bajo este aspecto comparables á los del método de Golgi.

En general, dicho proceder no suministra en los ganglios simpáticos de los animales (perro, gato, etc.), impregnaciones tan intensas y bellas como en los focos sensitivos; aunque la palidez del teñido, por otra parte desigual, no sea obstáculo insuperable á la persecución de las expansiones celulares. La dificultad más ardua con que se tropieza al estudiar uno de estos ganglios bien impregnados (gato, conejo, etc.), depende, sobre todo, de que el nitrato de plata colorea simultáneamente todas las células; por lo cual, los plexos dendríticos intersticiales resultan tan ricos é intrincados que, salvo el caso de impregnación dominante ó supra-intensiva de ciertas neuronas (caso no muy frecuente, por desgracia), viene á ser casi imposible determinar con precisión el curso, ramificaciones y terminaciones de las dendritas.

Por fortuna, el problema se nos ofrece en el hombre en términos mucho menos severos. De una parte, la impregnación suele ser más enérgica que en

los mamíferos, ventaja no despreciable; y de otra, la tarea analítica se facilita por el relativo aislamiento de las neuronas, las cuales aparecen, á veces, separadas ó asociadas en pequeñas colonias, merced á la difusión é inusitada riqueza de los haces nerviosos y á la abundancia de neuroglia intersticial. No faltan, empero, regiones en donde las células constituyen masas continuas apenas surcadas de haces nerviosos; pero el previo estudio de los elementos en pléyade nos dará la clave de la disposición de aquellos territorios.

Nuestras observaciones han recaído en varios cadáveres humanos pertenecientes á sujetos cuya edad oscilaba entre treinta y dos y ochenta y cinco años.

En todos ellos halláronse los mismos tipos celulares, sin otra diferencia que en los ancianos no pocas neuronas, excesivamente cargadas de pigmento, se mostraron refractarias á la impregnación. Posible es, aunque de ello no tenemos la prueba, que en tales elementos la red neurofibrillar se halle en vías de degeneración y atrofia, y haya perdido casi toda su materia argentófila.

Hagamos notar que para las descripciones que siguen se han aprovechado preferentemente preparaciones tomadas del ganglio cervical superior; los datos, rara vez recolectados en los demás focos simpáticos, parecen coincidir con los conseguidos en aquél.

Ocioso es decir que, por lo que toca á la morfología y conexiones generales de las células simpáticas humanas, nada substancial hay que consignar. Todos los elementos diferenciados en nuestros preparados del nitrato de plata reducido, pertenecen á la categoría de las neuronas multipolares, y exhiben, según demostramos primeramente nosotros (1) y confirmaron Retzius (2), Van Gehuchten (3), L. Sala (4), Lenhossek (5), Kölliker (6), Dogiel (7), etc., dos clases de expansiones: las *dendritas* recias, múltiples y ramificadas; y el *axon*, único, robusto, desprovisto de vaina medular, jamás dividido dentro del ganglio y continuado con una fibra de Remak.

Dos puntos vamos á tratar especialmente en este trabajo: *a)*, las variedades morfológicas de los corpúsculos simpáticos humanos; *b)*, y el modo de terminación de las fibras nerviosas medulares.

(1) *Cajal: Loc. cit. Gac. san. de Barcelona*, 1891, y Los ganglios y plexos nerviosos del intestino &. Madrid 1893.
(2) *Retzius: Loc. cit.*
(3) *Van Gehuchten: Loc. cit*, y Anatomie du Systeme nerveux de l'homme. 2.e edition, 1897, p. 896.
(4) *L. Sala: Loc. cit.*
(5) *V. Lenhossek*: Beitrage zur Histologie des Nervensystems, &. IX. Ueber das Ganglion sphenopalatinum und den Bau der sympathischen Ganglien. Wiesbaden, 1894.
(6) *Loc. cit.*
(7) *Dogiel*: Zur Frage ueber des feineren Bau des sympathyschen Nervensystems & *Arch. f. mikros. Anat.* Bd. 46, 1896.

## VARIEDADES Ó TIPOS MORFOLÓGICOS DE LAS CÉLULAS SIMPÁTICAS

Tres variedades morfológicas principales aparecen en nuestras preparaciones del gran simpático humano, á saber: 1.ª Tipo provisto preferentemente de dendritas cortas (intracapsulares é intraglomerulares) además del axon ó prolongación funcional. 2.ª Tipo exclusivamente provisto de lar-

**Fig. 1.—Dos células simpáticas de una mujer de treinta y seis años: a, axon; b, dendritas finas intracapsulares; c, dendritas de igual clase, pero más anchas.**

guísimas dendritas y axon. 3.ª En fin, tipo mixto ó guarnecido de dendritas cortas y de expansiones larguísimas, amén de la prolongación de Deiters.

**Primer tipo: Células en posesión de dendritas cortas exclusiva ó principalmente.**—Antes de exponer lo referente á tales elementos, convendrá definir lo que entendemos por *dendrita intracapsular, dendrita glomerular* y *dendrita larga.*

Llamamos *dendritas cortas ó intracapsulares* á unas expansiones divergentes relativamente finas, numerosas, emanadas de casi toda la periferia del protoplasma y terminadas en el espesor mismo de la cápsula, ó mejor dicho, sobre la superficie y entre los elementos capsulares (fig. 1, b, c); al conjunto

de estos apéndices le designaremos *corona dendrítica. Glomerulos, frondas ó ramajes* dendríticos, llamamos á ciertos islotes perfectamente limitados exteriormente, los cuales son puntos de concurrencia de numerosas arborizaciones dendríticas constitutivas de un plexo apretadísimo, notablemeute rico en ramificaciones nerviosas terminales. Semejantes *glomérulos*, por lo común subcapsulares, á veces situados á distancia de las células, son en un todo comparables á los *glomérulos* del bulbo olfativo, ó á las *placas ó plexos* de conexión de la zona de los granos del cerebelo (fig. 2, B). Su abundancia, correcta limitación y cuantía en fibrillas nerviosas terminales, constituyen una de las más importantes características del simpático humano. En fin, *dendritas largas* nombramos á aquellos recios apéndices que, después de ser perseguidos durante extensas distancias, se les ve dividirse sobriamente para terminar mediante puntas más ó menos adelgazadas y á favor de sobrios penachos dendríticos (fig. 1 y 3).

Fig. 2.—Célula simpática, provista de corona y glomérulo subcapsular. Ganglio cervical superior del gran simpático de un anciano: A, expansiones cortas acabadas en espesamentos olivares; B, dendritas glomerulares; a, axon; b, fibras nerviosas aferentes espiróideas constitutivas de un plexo intraglomerular complicado; c, arborizaciones nerviosas de la corona protoplásmica.

Esto consignado, volvamos á la descripción del tipo primero, del cual damos varias reproducciones en las figuras 2 y 4. De él se encuentran ejemplares voluminosos y medianos, rara vez pequeños, caracterizados siempre porque la inmensa mayoría de sus dendritas, á veces todas, pertenecen á la categoría de las cortas, terminadas bajo la cápsula. Al efecto, esta membrana aparece apartada de la superficie neuronal por un amplio espacio, en parte relleno de pequeños elementos capsulares ó satélites, semejantes á los que rodean á los elementos gangliónicos sensitivos. Bajo dicha cápsula se ramifican las aludidas dendritas, entre las cuales, según dejamos consignado, hay que distinguir las *delgadas* ó de la corona celular y las *gruesas* ó *intraglomerulares*.

*Las delgadas*, numerosas, finas y divergentes, constan de un grupito de neurofibrillas que se descompone, por mero desprendimiento fibrilar, en dos ó más hacecillos comportados de varias maneras. Unas veces, quizás la mayoría, se aplican á la cápsula, y por debajo de ella y entre ó sobre corpúsculos satélites acaban á favor de un espesamiento piriforme ó redondeado, disposición que nos ha parecido abundar en los viejos (fig. 2, A); en otras ocasiones las ramas, más delicadas y complejas todavía, se incurvan deba-

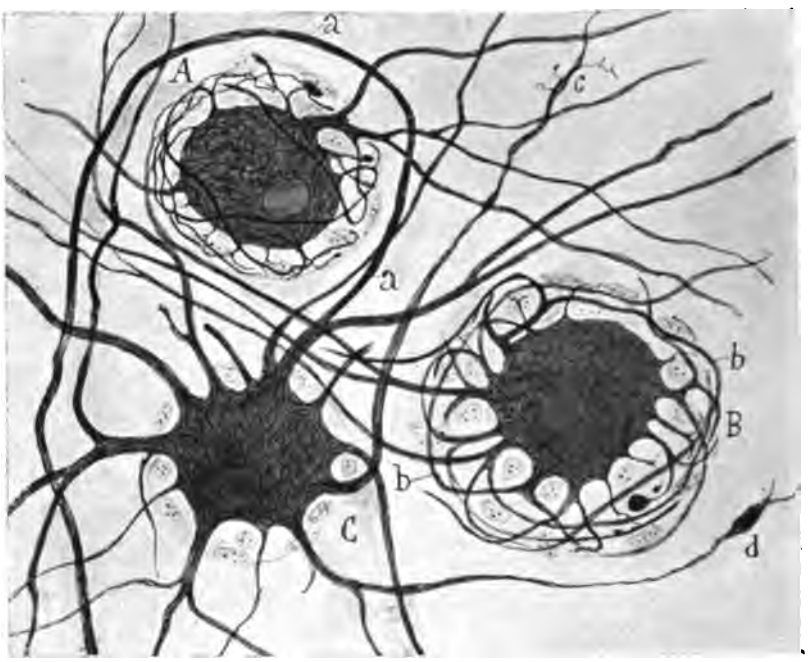


**Fig. 3.—Células simpáticas de una mujer de treinta y seis años: A y B, corpúsculos cuyas dendritas cortas engendraban un nido pericelular; C, célula de largas radiaciones; a, axon; d y c, porción terminal de algunas dendritas largas.**

jo de la citada cubierta, terminándose por cabos finos y pálidos; en fin, no es raro observar, y esta disposición hémosla advertido especialmente en los individuos jóvenes, que ciertos apéndices, en su origen comparables á los cortos, aunque algo más gruesos por lo regular, llegados que son á la cápsula circulan por el espesor de ésta trazando notables revueltas en torno de la célula y engendrando una especie de nido, *el nido dendrítico*, fácil de distinguir del nervioso por el espesor superior de sus fibras y la rareza de sus ramificaciones. En la fig. 3, A y B, mostramos dos elementos en que los *nidos dendríticos* hallábanse notablemente desarrollados.

Alguna prolongación de este género daba dos vueltas y media al contorno celular.

En cuanto á la forma de la ramificación de las dendritas cortas subcápsulares es harto variable. Hay apéndice radiado corto que no parece dividirse; pero los más se dicotomizan varias veces, casi siempre en ángulo obtuso, engendrando varias ramas curvilíneas que se acomodan á los intersticios de los elementos satélites. No es raro observar divisiones en *T*, inmediatamente subcapsulares, terminadas por espesamientos. (Fig. 4, A).

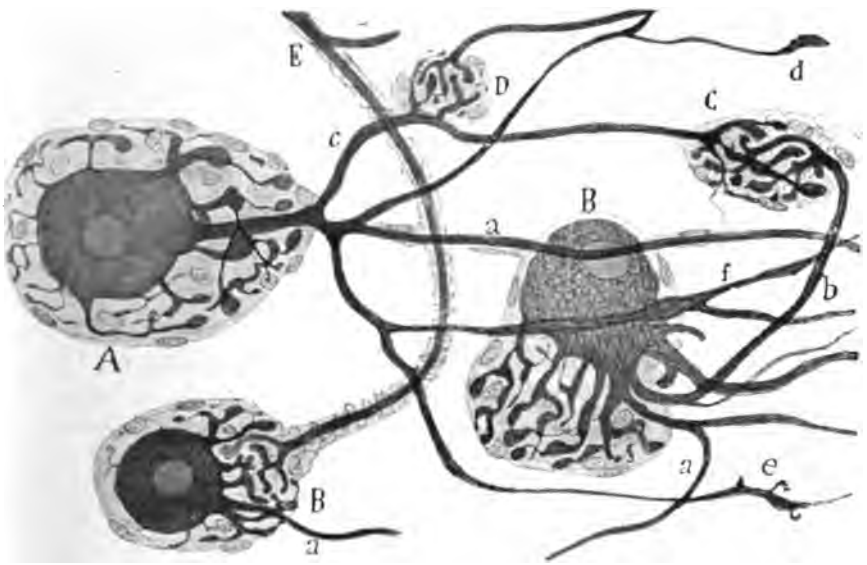


**Fig. 4.—Algunos tipos glomerulares del ganglio cervical superior de un hombre de sesenta años: A, célula de pequeño glomérulo y provista de tronco protoplásmico, de donde brotaba el axon y dendritas largas; B, célula en cuyo glomérulo se ramificaba una dendrita venida de otra célula; C, glomérulo situado á distancia de las células; D, glomérulo colateral; a, axon; b, dendrita larga acabada en glomérulo.**

En ocasiones, estos espesamientos alcanzan demasiado tamaño y se alojan en el interior de un pequeño nido subcapsular á semejanza de las bolas terminales de *autocenestesia* de los corpúsculos sensitivos, particularidad no muy frecuente, que hemos observado tanto en individuos adultos como en ancianos.

*Dendritas glomerulares.*—En la mayoría de los casos, las dendritas cortas se reparten con cierta proporcionalidad por todo el espacio subcapsular, engendrando la corona dendrítica típica (fig. 1, A y B); pero de vez en cuando se encuentran células cuya cápsula exhibe una especie de zurrón ó prolongación tuberosa, dentro de la cual se reparten y dividen complicadamente ramas

protoplásmicas gruesas, que engendran, según dijimos más atrás, una especie de glomérulo. Entre los elementos con extenso é intrincado glomérulo y los provistos de corona protoplásmica simple, existen todas las gradaciones (figura 4, A). De ordinario, la masa glomerular se prolonga en la dirección del axon y dendritas largas, adquiriendo el conjunto una forma en pera muy característica (fig. 2 y 11, B) y aun la figura de cometa. Rara vez exhibe la neurona dos territorios glomerulares unidos por la corona dendrítica.

El modo de ramificación de las ramas glomerulares es singular y altamente característico, según puede notarse en las figs. 2 y 4. En general, las ramas hijas son tan voluminosas ó más que el tallo de que proceden, y al nivel de las divisiones ostentan á menudo amplias dilataciones. En fin, tras un curso curvilíneo, que recuerda el rameado del asta del ciervo, las ramas últimas engendran una eminencia olivar ó fusiforme. No es raro notar que de este espesamiento terminal surge algún apéndice fino, pálido é igualmente ramificado en el islote glomerular. Asimismo pueden colaborar en éste, á favor de robustas colaterales, las largas dendritas.

En los angostos espacios existentes entre las ramas dendríticas intraglomerulares aparecen numerosos corpúsculos satélites, de cuerpo poligonal ó fusiforme, cuyo núcleo es la única cosa bien visible en nuestros preparados. Tales elementos, en un todo comparables á los subcapsulares que Olóriz y yo (1) descubrimos hace tiempo en los ganglios raquídeos, deben desempeñar algún oficio importante, según son de abundantes en todos los plexos glomerulares.

El glomérulo, ¿representa un territorio subcapsular ó extracapsular? En los poco voluminosos glomérulos afirmamos resueltamente su posición debajo la cápsula, toda vez que se advierte con toda claridad que la hilera de núcleos aplanados limitante de la corona perisomática se continúa sin interrupción con la línea igualmente nucleada del zurrón. Igual observación hemos hecho en los prolongados glomérulos cometarios ó caudales, de que reproducimos un caso en la fig. 11, B. Mas por lo que toca á los glomérulos compuestos de que vamos á hablar, sobre todo de los notablemente extensos, en los que colaboran cuatro y más neuronas, lo incierto de los límites y la escasez de nuestros estudios no nos permite formular todavía una opinión definitiva. (Fig. 7, A.)

*Glomérulos compuestos.*—Hasta aquí hemos aludido solamente á los glomérulos monocelulares construídos exclusivamente por las dendritas de una célula simpática del primer tipo; pero nuestros preparados ofrecen con frecuencia plexos protoplásmicos extensísimos, generados por la arborización

(1) *Cajal y Olóriz Aguilera*: Los ganglios sensitivos craneales de los mamíferos. *Rev. trim. microgr.* Tomo II, 1897.

dendrítica de dos ó más neuronas, de ordinario poco alejadas entre sí. Por el número de neuronas colaboradoras, cabe distinguir estos *glomérulos compuestos* en *bicelulares*, *tricelulares* y *multicelulares*.

Los *bicelulares*, constituídos por la fusión de dos glomérulos vecinos rodeados por cápsula común, se separan poco en tamaño y disposición de los monocelulares, salvo que reciben dendritas por dos parajes contrapuestos. En la fig. 11, A presentamos una de estas colonias en que las neuronas aparecían bastante apartadas, mientras que en la fig. 5, b, mostramos dos elementos mucho más próximos constitutivos de un nido pequeño y ovoideo.

Ejemplo de glomérulos tricelulares es el reproducido en la fig. 6, A. La masa plexiforme afecta mayor espesor y aspecto trilobado á causa de las tres corrientes protoplásmicas. Repárese la disposición curvilínea de las ramas secundarias y terciarias, los ensanchamientos al nivel de las divisiones y, en fin, las varicosidades terminales. El plexo protoplásmico, de riqueza extraordinaria, aparece bien limitado de los territorios exteriores.

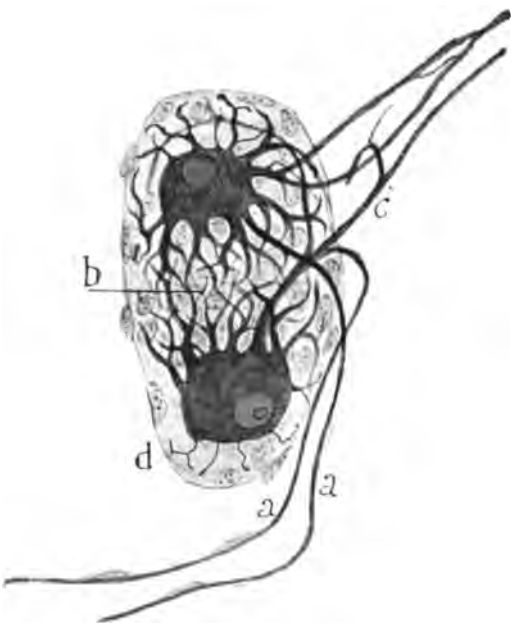


**Fig. 5.—Pareja de células glomerulares: a, axones; b, glomérulo; c, dendritas largas; d, dendritas de la corona.**

En fin, no son raros los glomérulos compuestos de más de tres células. En tales ejemplos, el conjunto afecta el aspecto de islote plexiforme sumamente extenso y perfectamente limitado de los fascículos nerviosos vecinos ó de paso por una faja fibrosa salpicada de núcleos. En estas colonias voluminosas puede perderse, sin embargo, el contorno riguroso, observándose transiciones entre el plexo y los haces ó tractos protoplásmicos difusos.

La abundancia y disposición de los plexos glomerulares, presenta en los diversos sujetos variantes cuya ley no hemos podido determinar. En los viejos pertenecientes al sexo masculino, es donde más numerosos se nos han mostrado los tipos de glomérulos denso y recogido que reproducimos en las fig. 2 y 4. En la mujer y en los jóvenes los plexos dendríticos glomerulares nos

han parecido más difusos y extensos, comprendiendo ramas terminales menos voluminosas y varicosas. De todos modos, tales cambios, que pudieran ser efecto de la edad, exigen un estudio más detallado que el realizado por nosotros. Por lo demás (fig. 4, C), existen también glomérulos compuestos á distancia.

*Dendritas largas.*—Por tales reputamos cuantas traspasan la cápsula ó los plexos glomerulares, marchando libres durante largas distancias, ramificándose y terminándose lejos de la célula de origen (fig. 5, c, y 4, c y b).

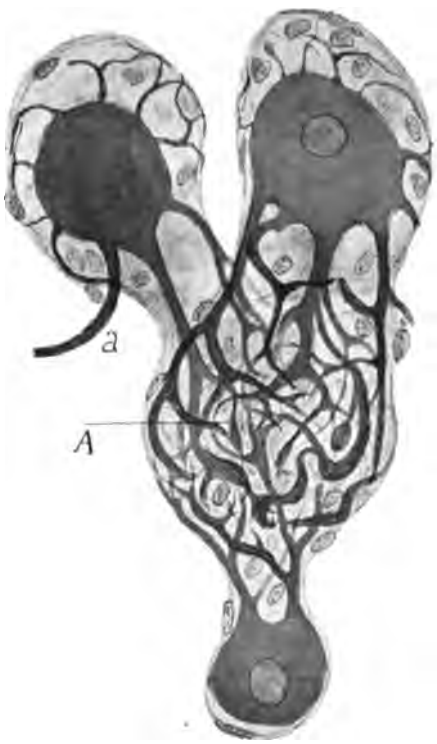


**Fig. 6.—Glomérulo formado por dendritas pertenecientes á tres neuronas: a, axon (hombre de sesenta años).**

En los tipos de glomérulo, estas dendritas pueden faltar; sin embargo, en la mayoría de los casos existen, aunque en corto número (generalmente son una ó dos), emergiendo del plexo dendrítico por el vértice de éste y acompañándose del axon. Se dan también casos de salida polilateral de estas expansiones, y aun hay ejemplos, aunque raros, en los cuales las dendritas largas emanan exclusivamente de la región opuesta al glomérulo.

Las largas dendritas suelen conservar durante cierto tiempo su diámetro; pero tarde ó temprano se dividen para terminarse libremente en el espesor mismo del ganglio. La forma de terminación es variable, dándose las siguientes disposiciones:

*a) Terminación en tractos ó haces dendríticos.*—Tras un trayecto vario y alguna dicotomía, las citadas expansiones penetran en el espesor de fascículos dendríticos, dentro de las cuales marchan de ordinario paralelamente á sus fibras, hasta que de pronto se adelgazan, palidecen y acaban libremente en largo apéndice intersticial. Otras veces, la dendrita posee en su extremidad una eminencia olivar granulosa precedida de un estrechamiento. En fin, según mostramos en la fig. 3, c y d, esta parte espesada se hace más ó menos fusiforme, y emite algunas finas y varicosas ramitas colaterales.

*b) Terminación en los plexos glomerulares y coronas dendríticas.*—No siempre

las citadas expansiones abordan los cordones protoplásmicos ó se terminan libremente en los intersticios del ganglio. En ciertos casos (y quizá esta disposición sea más frecuente de lo que consienten observar las preparaciones), tales ramas se descomponen en un glomérulo pequeño ó grande, territorio de encuentro y concurrencia de otras ramas largas. Un buen ejemplo de

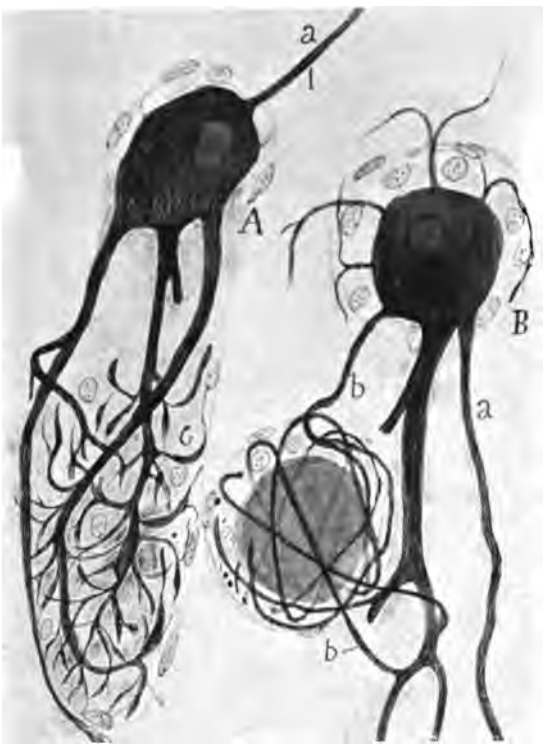


**Fig 7 —Células simpáticas de una mujer de cuarenta y un años (g. cerv. superior): A, célula cuyas expansiones generaban extenso plexo; B, otra que suministraba un nido dendrítico á un tercer elemento; a, axon; b, dendritas.**

esta disposición curiosa aparece en la fig. 4, b, donde se ve que una dendrita larga compone glomérulo con otra de igual clase, emanada de un corpúsculo glomerular. Mucho más raramente, las mencionadas fibras muestran en su trayecto un grupito de ramas cortas, recias y varicosas, engranadas con penachos terminales de largas dendritas. (Fig. 4, D).

*c) Terminaciones en ovillo pericelular.*—Hace ya tiempo, y con ocasión de nuestro trabajo sobre el gran simpático del perro adulto indicamos la

presencia de ciertas dendritas, no muy largas, las cuales, en vez de terminar libremente en la substancia intersticial del ganglio, se precipitarían sobre una neurona vecina, en torno de la cual extenderían una arborización subcapsular en forma de nido sóbrio en ramillas varicosas. Retzius confirmó primeramente tan singular conexión; pero Van Gehuchten y L. Sala, que la reconocieron también, quitáronle importancia, inclinándose á considerarla como una disposición accidental, inconstante, y desprovista de significación fisiológica. Pero la referida disposición aparece también en el simpático humano, impregnado por el nitrato de plata reducido.

En la fig. 7, B, mostramos una neurona, rodeada por cuatro ramas protoplásmicas, largas, emanadas de un corpúsculo desprovisto al parecer de territorio glomerular. La dirección de algunas de estas dendritas, y la insistencia con que dan vueltas al corpúsculo asociado, son hechos que se compadecen mal con la intervención exclusiva del azar.

Por otra parte, en el simpático del hombre, según dejamos más atrás expuesto, es comunísimo advertir la existencia de nidos dendríticos formados exclusivamente por ramos de la corona dendrítica. Estos *nidos autoprotoplásmicos* son comparables á los *nidos intercelulares*, y ambos representan, á nuestro juicio, casos particulares del fenómeno, varias veces consignado en el curso de este trabajo, de la concurrencia de varias dendritas en un territorio especial de reparto y conexión de ramificaciones nerviosas. Ni hay que sorprenderse de semejante modo de relación nerviosoprotoplásmica, desde que acabamos de ver cómo, en ciertos territorios plexiformes (los glomérulos), convergen y se entrelazan íntimamente dendritas nacidas en diferentes neuronas.

En fin, de vez en cuando, sorpréndese alguna dendrita nacida del glomérulo ó de la corona protoplásmica, la cual acaba fuera de la cápsula en plena substancia intersticial á favor de un abultamiento esferoidal ú olivar, rodeado de núcleos concéntricos. Tales abultamientos, ¿representarían algo así como un aparato cenestésico especial de la neurona simpática? Sobre este punto faltan datos suficientes para fundar una hipótesis razonable. Fig. 11, b.

*Axon*. —Fácil de observar en la mayoría de los casos, cuando el corte es grueso y bien transparante, cuesta trabajo alguna vez distinguirlo de las dendritas largas que emergen con él y á las cuales se asemeja mucho en coloración y espesor. En general, cuando se trata de células glomerulares, el axon procede de una de tantas dendritas del glomérulo, de la que se aparta casi siempre por el vértice del zurrón plexiforme ó por sus inmediaciones (fig. 2 y 10, A). Más raramente emerge por el opuesto lado del glomérulo. En fin, en los glomérulos policelulares los axones son las únicas ramas que suelen emerger del plexo dendrítico, marchando en muy diversas direcciones. Ni son raros los casos en que antes de abandonar tales plexos traza dicha

expansión alguna revuelta en torno del glomérulo, circunstancia que dificulta notablemente el reconocimiento de la misma, fácilmente confundible con alguna dendrita larga.

Cualquiera que sea la célula de origen, el axon, de ordinario tan grueso ó más que cualquiera de las dendritas de gran longitud, no se ramifica nun-

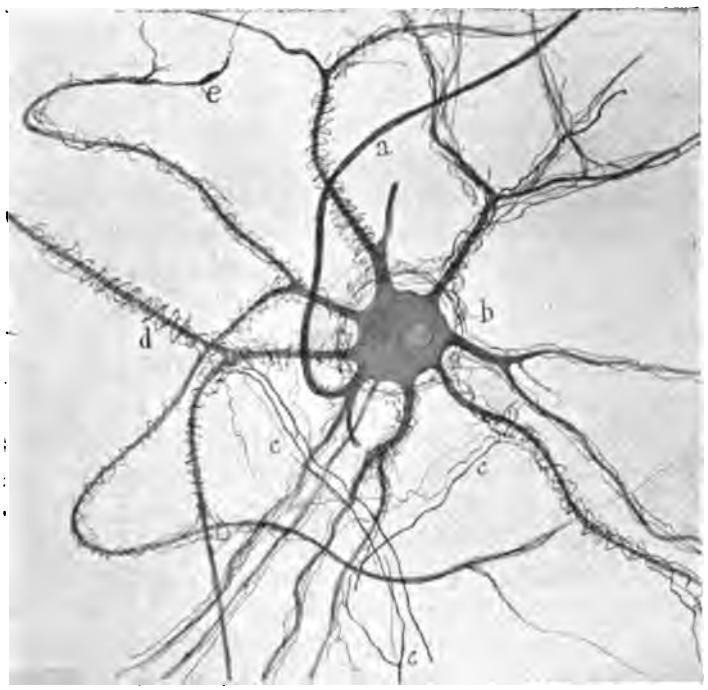


**Fig. 8.—Célula simpática provista de larguísimas dendritas (amplificación de 150 diámetros): a, axon; b; nido nervioso perisomático; d, fibrillas nerviosas serpenteantes; c, fibras aferentes á las dendritas; e, terminación de una dendrita.**

ca, conservando perfectamente su diámetro, y tras un curso variable donde no faltan las revueltas, incorpórase á un haz de fibras de Remak. En todo su itinerario faltan, además de la estrangulación de origen, todos esos cuellos que, de trecho en trecho, presentan los tubos medulados. Además, el nitrato de plata no les presta, de ordinario, el tono obscuro y el aspecto casi homogéneo propio de los axones medulados, sino el color pardo claro y la apariencia flojamente fibrilar característica de las expansiones protoplásmicas. Excusado es decir, después de lo expuesto, que nos ratificamos en nuestra antigua opinión, basada en las revelaciones del azul de metileno, á saber: que los axones simpáticos carecen de vaina medular y responden exac-

tamente á los atributos ya de antiguo asignados por los histólogos á las fibras de Remak. Tenemos por verosímil que Dogiel, para quien todos los cilindros-ejes de las células simpáticas poseerían forro medular más ó menos delgado, ha tomado erróneamente por axones de dichos elementos los innumerables tubos medulados arribados á los ganglios desde la médula espinal. Esta opinión se corrobora en los preparados del nitrato de plata, reparando que, cuando la reducción ocurre antes de la plena fase de madurez, en contacto del axon aparecen superpuestos núcleos rodeados de delgada capa de protoplasma pálido y dirigido en el sentido de la fibra. Por lo demás, tales núcleos fueron vistos ya por los histólogos antiguos, Ranvier, por ejemplo, y confirmados hace tiempo por nosotros.

**Segundo tipo ó provisto exclusivamente de larguísimas dendritas.**—Como reza el epígrafe, lo que caracteriza á esta categoría neuronal es la ausencia completa de dendritas cortas, sean subcapsulares ó glomerulares y la presencia de larguísimos brazos protoplásmicos irradiados, los cuales pueden seguirse durante largas distancias, sin que sea posible sorprender su penetración en un glomérulo. Durante su extenso itinerario se bifurcan, produciendo ramas que acaban por ganar los cordones protoplásmicos, asociándose á las dendritas largas de los otros tipos celulares. Cuando, según ocurre á menudo, las dendritas tardan en dividirse, es sumamente difícil distinguirlas del axon, cabiendo fácilmente la equivocación de tomarlas (según hicimos nosotros hace tiempo y modernamente Dogiel), parcial ó totalmente, por fibras de Remak. Actualmente creemos que tales elementos afectan en principio la misma morfología que los demás, salvo que las dendritas, enormemente largas, recorren gran parte del ganglio, poniéndose, por tanto, en relación con gran número de fibras nerviosas terminales.

En las figs. 3, C, y 8, reproducimos algunos elementos de esta clase, que por lo demás corresponden estrictamente á la mayoría de las neuronas simpáticas descritas en los mamíferos por nosotros, Retzius, Van Gehuchten, Sala, Kölliker y Dogiel. Adviértase en torno del soma, más ó menos esferoidal, poligonal ó fusiforme, una fina cápsula bordeada de núcleos, pero desprovista al parecer de corpúsculos satélites, circunstancia que parece establecer cierta relación entre las dendritas subcapsulares y estos diminutos elementos neuróglicos.

En sus diversas publicaciones sobre el gran simpático, Dogiel ha defendido una hipótesis anatómica que conviene consignar. En su sentir, no sólo los ganglios intestinales y de la vejiga de la piel, objeto preferente de sus estudios mediante el proceder de Ehrlich, sino hasta los correspondientes á la cadena vertebral, encerrarían estos dos tipos celulares:

*Primer tipo.*—Está formado por elementos más ó menos voluminosos, provistos: de dendritas relativamente cortas, sumamente ramificadas y ter-

minadas dentro del foco y á no mucha distancia de la célula de origen; y de un axon continuado con una fibra de Remak, para salir definitivamente del ganglio y terminarse en los músculos de fibra lisa. Esta *célula motriz* corresponde poco más ó menos á los corpúsculos de expansiones dendríticas ramificadas y cortas, señaladas hace tiempo por nosotros en nuestros estudios sobre el gran simpático del perro adulto. En sus líneas generales, á tal género celular se refieren las descripciones de Retzius, Van Gehuchten, L. Sala, etc.

*Segundo tipo ó célula sensitiva.*—Semejante corpúsculo, correspondiente á nuestras células de largas y divergentes radiaciones, serían también multipolares; pero, á diferencia del tipo anterior, todas las prolongaciones saldrían del ganglio confundidas con las fibras de Remak. Estas expansiones son: *el axon*, destinado á los vecinos ganglios, en los cuales acabaría mediante arborizaciones en conexión con los corpúsculos motores; y las dendritas, fibras larguísimas que, abandonando el ganglio con los nervios simpáticos, marcharían hacia las mucosas, en donde se arborizarían libremente. Fisiológicamente este tipo segundo representaría el corpúsculo sensitivo ó receptor destinado á recolectar impresiones en las mucosas para llevarlas después á los elementos motores (primer tipo) y provocar la reacción motriz inmediata ó refleja.

Mis estudios y los de Lavilla (1), efectuados con el método de Ehrlich en el intestino, no nos han permitido confirmar esta seductora concepción de Dogiel. Cierto que el primer tipo ó motor posee las propiedades que le asigna Dogiel, y nuestras actuales observaciones en el hombre no hacen sino corroborar en este punto las ideas admitidas sobre la morfología de las células simpáticas. Hagamos notar que la variedad de célula glomerular y de corona dendrítica, representa una interesante modalidad del referido tipo. Pero, en cuanto al segundo tipo, todos cuantos esfuerzos hemos hecho por confirmarlo han resultado fallidos. En lo que toca al hombre, las ideas de Dogiel no pueden sostenerse. En nuestros preparados se ven corpúsculos de largas radiaciones, en quienes por accidentes de situación ó á causa de la longitud enorme de las dendritas, es imposible perseguir éstas lo bastante para cerciorarse de su modo de terminación; pero, en cambio, en otros elementos de igual clase más favorablemente dispuestos para el examen, hemos logrado sorprender, sin ningún género de duda, el cabo final de dos, tres ó más dendritas. Así, en la fig. 3, d y c, aparece una expansión de este género acabada á favor de un espesamiento fusiforme orlado de algunos apéndices. En otros casos, la terminación por extremos puntiagudos y pálidos dentro de los tractos ó paquete dendríticos, era evidente. Claro es que, si es posible observar *de visu* para algunas expansiones su terminación libre intraganglionar, resulta sumamente verosímil que todas las demás dendritas se comporten de igual

(1) *Lavilla:* Estructura de los ganglios intestinales. *Rev. trim. micr.* Tomo II, 1897.

manera, no variando sino la distancia intraganglionar á que extienden sus ramificaciones.

**Tercer tipo mixto ó provisto de varias dendritas largas divergentes y de cortos apéndices subcapsulares.**—Ciertos elementos, pertenecientes por la forma, tamaño, número y comportamiento de las dendritas á la categoría anterior, se diversifican de ésta por exhibir un espacio subcapsular bastante amplio, salpicado de corpúsculos satélites, dentro del cual se ramifican algunas finas y cortas dendritas divergentes. (Fig. 1.) Esta corona dendrítica, cuya riqueza en apéndices es muy variable, establece la transición entre los tipos celulares primero y segundo. A veces la corona se complica con un comienzo de glomérulo algo difuso, según se veía en la figura 13.

Otra célula de transición es la mostrada en la figura 7, A. En esta falta la corona; pero hay, en cambio, una ó varias dendritas que, sin ser propiamente glomerulares, se ramifican complicadamente y se terminan á no gran distancia del cuerpo celular. En el corpúsculo A (fig. 7) el axon procedía de una dendrita gruesa y tomaba una dirección diferente que el rameado protoplásmico; mientras que en la fig. 1, A, y B fig. 7 emanaba directamente del soma. En fin, en algunas células (fig. 13) comienza el rameado protoplásmico á modelarse en glomérulo ó islote de conexión, aunque sin ofrecer la densidad y extensión de los glomérulos genuinos.

Aquellos corpúsculos de transición, que podríamos llamar *pseudo glomerulares*, y que se caracterizan por presentar entre sus larguísimas dendritas algunas prólijamente ramificadas y terminadas á poca distancia en ramaje ó fronda, existen en los mamíferos adultos, por ejemplo en el perro y gato, según demostramos nosotros hace tiempo. A ella corresponden, sin duda, las variedades celulares designadas por nosotros *corpúsculos provistos de manojos dendríticos y de dendritas cortas pericelulares.*

También Retzius y L. Sala han confirmado estos elementos, que representan indudablemente el primer paso en el camino de la formación de los interesantes tipos glomerulares y de corona del simpático humano.

## TERMINACIONES NERVIOSAS PERICELULARES Y PERIDENDRÍTICAS

Á Arnold (1), Beale (2), Key y Retzius (3) corresponde el mérito de haber descubierto ramificaciones nerviosas pericelularas en los ganglios simpáticos del corazón de la rana. Más adelante, y habiéndose servido del azul de

(1) *Arnold*: Ueber denfeineren histologischen Verhaltnisse der Ganglienzellea in der Sympathicus des Frosches. *Virch. Arch.* Bd. 32, 1865.

(2) *Beale*: On the structure and Formation of the so called apolar unipolar nerve cels of the Frog. *Philosofical Transactions*, 1863.

(3) *Key* y *Retzius*: Studien in der Anatomie des Nervensystems u Bindegewebe. Bd. II, 1876.

metileno, demostraron también tales arborizaciones en los ganglios simpáticos de los mamíferos, Aronson (1), Retzius (2) y Smirnow (3), aunque sin hallar la disposición espiroidea de la fibra aferente, propia según es sabido, de las neuronas cardíacas de los batracios.

También Ehrlich (4) hizo antes que dichos sabios algunas indícaciones sobre este punto.

Asimismo nosotros (5), aplicando el método de Golgi al gran simpático de aves y mamíferos, reconocimos dentro de los ganglios la existencia de dos clases de arborizaciones nerviosas, confirmadas poco después por Lenhossek (6): unas proceden de las raíces motrices medulares del gran simpático *(fibras preganglionicas* de Langley), al paso que las otras vendrían á ser colaterales de asociación nacidas de axones simpáticos longitudinales. Hoy, sin embargo, de acuerdo con los resultados de las experiencias fisiológicas de Langley, nos inclinamos á reconocer en ambas clases de arborizaciones un mismo origen; es decir, los tubos medulados (motores de primer orden) llegados de las raíces anteriores de la médula espinal, muchos de los cuales, en vez de terminar directamente en el ganglio á que primero abordan, cruzarían longitudinalmente varios focos. Es claro que, á pesar de todo no es posible excluir en absoluto la existencia de colaterales simpáticas (nacidas en fibras de Remak), puesto que es hecho probado hace tiempo por nosotros y von Lenhossek la penetración en los cordones longitudinales del gran simpático de gran número de axones nacidos en neuronas de este sistema ganglionar.

En cuanto á los detalles de las arborizaciones nerviosas pericelulares en los ganglios de los mamíferos, débense sobre todo á V. Gehuchten, L. Sala y Kölliker. Particularmente estos dos últimos autores describen y figuran magníficos nidos subcapsulares que se prolongan un tanto á lo largo de las dendritas. Asimismo han visto pléyades ó islotes de nidos producidos por la ramificación compleja de numerosas fibras aferentes.

En el hombre nadie, que sepamos, ha logrado demostrar semejantes arborizaciones nerviosas; bien es verdad que ni el método de Golgi ni el de Ehrlich habían podido ser aplicados con éxito, ya que las reacciones en que se fundan implican precisamente la perfecta frescura de las piezas. Afortunadamente, harto más elástico, bajo este aspecto, el proceder argéntico, im-

(1) *Aronson*: Beiträge zur Kenntnis des centralen u. peripheren Nervenend. *Inaug. Dissert.* Berlín, 1886.

(2) *Retzius*: Zur Kenntnis des Ganglienzellen des Sympaticus. *Biologiska Foreningens Forhandlingar*, 1890.

(3) *Smirnow*: Die Structur der Nervenzellen in Sympathicus der Amphibien. *Arch. f. mik. Anat.* Bd. 35, 1890.

(4) *Ehrlich*: Ueber die Methylenblaureaction als histologische Methode. *Anat. Am.* Bd. II. 1887 n.º 7.

(5) *Cajal*: Los ganglios y plexos del intestino &, 1893.

(6) *V. Lenhossek*: *Loc. cit*

pregna bien tales fibras nerviosas hasta en cadáveres de tres á cinco días. Conviene, á pesar de todo, practicar á lo más los ensayos veinticuatro ó treinta horas después de la muerte, pues transcurrido este plazo, sobre todo en la estación canicular, las neurofibrillas, aunque no pierdan colorabilidad se alteran bastante.

En nuestros preparados, la riqueza fibrilar de los nidos nerviosos, es tan grande, tan superior á cuanto los estudios efectuados en los mamíferos (gato,

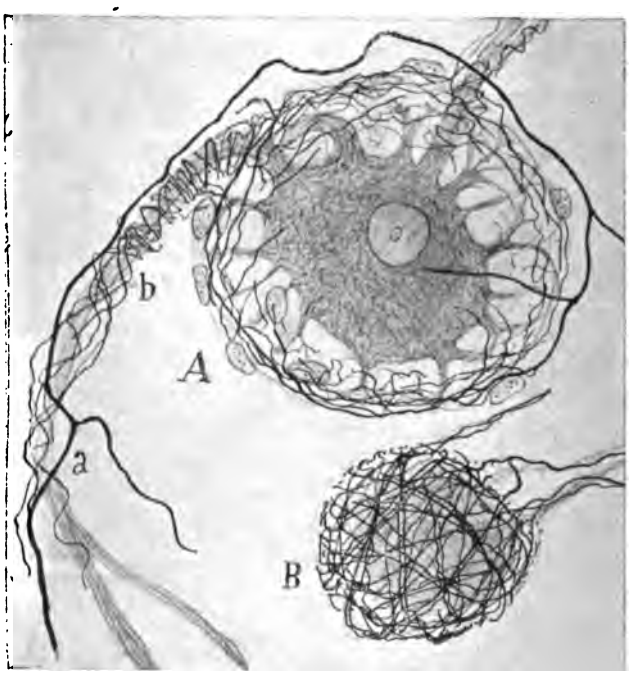


**Fig. 9.—Nidos nerviosos terminales de dos células simpáticas del hombre de sesenta y cinco años: A, célula de corona con rico plexo pericelular; B, neurona pequeña con ovillo perisomálico denso; a, fibra aferente recia; b, fibras aferentes finas.**

perro) revelan, que precisamente esta enorme complicación constituye el mayor obstáculo al minucioso análisis del curso y disposición de las ramificaciones terminales. Examínense para juzgar del acumulo y enmarañamiento inextricable de estas hebras, las figuras 9, A, y 10. No ha de creerse, sin embargo, que la citada complicación impida en absoluto el estudio del itinerario de las ramas nerviosas, y menos del origen de los tubos aferentes á los nidos; se obtienen muchas impregnaciones en que resulta cómoda y fácil empresa el sorprender la llegada de las fibras nerviosas, su ramificación

en los glomérulos ó en torno de la cápsula y su continuidad en las ramitas más finas. La dificultad estriba solamente en perseguir á las más delicadas ramificaciones, compuestas al parecer de una sola neurofibrilla de trayecto extremadamente laberíntico.

Conforme existen tipos celulares diversos, se dan también modos diferentes de arborización nerviosa. Distinguiremos dos categorías: arborizaciones para las células exentas de cortas dendritas; arborizaciones para los elementos provistos de expansiones subcapsulares y glomerulares.

**Arborizaciones para las células provistas exclusivamente de largas dendritas.**—Son las más pobres en hebras nerviosas terminales, por lo menos en lo que respecta al soma, cubierto solamente por unas cuantas ramillas dispuestas en ovillo y separadas por anchos espacios. Sin embargo, hay excepciones, y en la figura 8, b, presentamos un nido nervioso bastante complicado. De ordinario, una vez llegadas al nido las ramas nerviosas, se dicotomizan sobriamente y engendran larguísimas ramillas que rodean en diversas direcciones el soma engendrando un ovillo. Claro es que las células diminutas poseen ovillos pequeños (figura 9, B); mientras que las neuronas grandes los tienen amplios y generalmente muy ricos en ramificaciones. Una circunstancia que no sabemos si es accidental y efecto de la retracción del soma, consiste en que el mencionado nido nervioso yace constantemente á cierta distancia del protoplasma sin contacto inmediato con él.

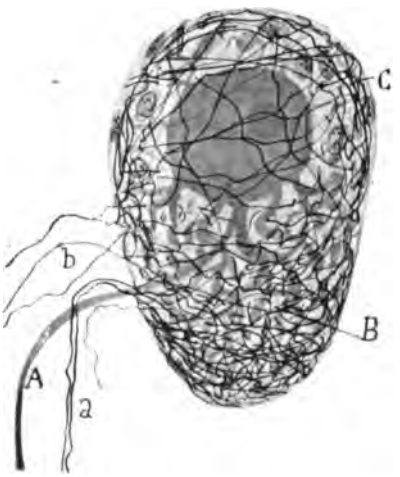

**Fig. 10.—Célula con rica arborización nerviosa, coronaria y glomerular: a y b, fibras nerviosas aferentes; B, glomérulo; C, plexo nervioso de la corona.**

En general, no existen nidos formados por una sola fibra aferente. En todos los observados por nosotros, penetraban, según habían notado ya Van Gehuchten, Sala y Kölliker, varias fibras nerviosas que llegaban por diversos puntos. Entre ellas suelen distinguirse filamentos delicados y conductores relativamente espesos. En éstos es donde más fácilmente se reconocen las divisiones.

También las dendritas poseen un plexo nervioso trepados muy rico, del cual presentamos un ejemplo en la fig. 8. Pero de él trataremos más adelante al hablar de las ramificaciones nerviosas del tipo celular de corona.

**Ramificaciones nerviosas en las células de corona y de glomérulo.**—Dada la gran extensión de las arborizaciones, conviene, para comodidad descriptiva, distinguir tres porciones: el nido propiamente dicho ó arborización nerviosa de la corona dendrítica; la arborización intra y periglomerular y la arborización de las ramas dendríticas largas.

*Arborización de la corona ó nido pericelular.*—En la fig. 9, A reproducimos una de las más típicas ramificaciones de este género. A lo largo de una larga dendrita llega, con algunas fibras finas dispuestas en espiral, cierto robusto conductor varias veces dividido en su camino, y el cual, perseguido hacia su origen, se vió nacer de un recio tubo medulado. Tanto las fibras finas como las gruesas comienzan por circular en torno de la cápsula, engendrando un sistema de ramas marginales relativamente espesas, de las cuales procedían más finos ramos. Finalmente, éstos penetran bajo la cápsula, se ramifican complicadamente, se entrelazan íntimamente en la corona dendrítica y se ponen en conexión con las cortas radiaciones del cuerpo celular.

En general, el soma hállase algo apartado de las ramas nerviosas, la mayoría de las cuales, acaso todas, entran en contacto con el aparato dendrítico. En las mallas del nido observamos núcleos de células satélites. Adviértase que la fibra gruesa emite ramas destinadas á otros focos, y que las finas se continúan á lo largo de las dendritas largas en curso serpenteante, particularidad que se advierte mejor aún en la figura 8, d. A diferencia de las arborizaciones teñidas por el método de Ehrlich, las neurofibrillas observadas en nuestros preparados carecen de varicosidades; las ramas más espesas, harto más finas que las impregnadas por los demás procederes de teñido, exhiben una estriación longitudinal manifiesta; no así las más delicadas, que afectan color pardo claro y perfecta homogeneidad; quizás constan de una sola hebra, rodeada de neuroplasma incoloreable, á cuyas expensas deben engendrarse las varicosidades (procederes de Golgi y Ehrlich).

En suma; compruébase, como ya advirtieron L. Sala y Kölliker para los mamíferos, que los nidos se componen de varias fibras nerviosas aferentes, á su vez nacidas en tubos más espesos, y que la mayoría de estos tubos emiten ramas de bifurcación, destinadas verosímilmente á nidos diferentes.

*Plexos nerviosos, peri é intraglomerulares.* (Fig. 10.)—Representan una prolongación ó ampliación del plexo nervioso pericelular, que se condensa muy especialmente hacia la punta ó vértice del glomérulo, por donde penetran de ordinario las fibras nerviosas. Según aparece en la fig. 2, b, y 11, e, la mayoría de las fibras aferentes viene rodeando en espiral una ó varias largas dendritas, se ramifican después prolijamente entre las prolongaciones protoplásmicas glomerulares, engendrando al fin una trama tan intrincada de hebras, que todo intento de persecución individual de las mismas sería temerario. No se

limitan generalmente estas fibrillas á repartirse entre los gruesos ramos dendríticos y en torno del glomérulo, sino que engendran también alrededor de cada uno de estos ramos innumerables vueltas de espiral. Estas vueltas

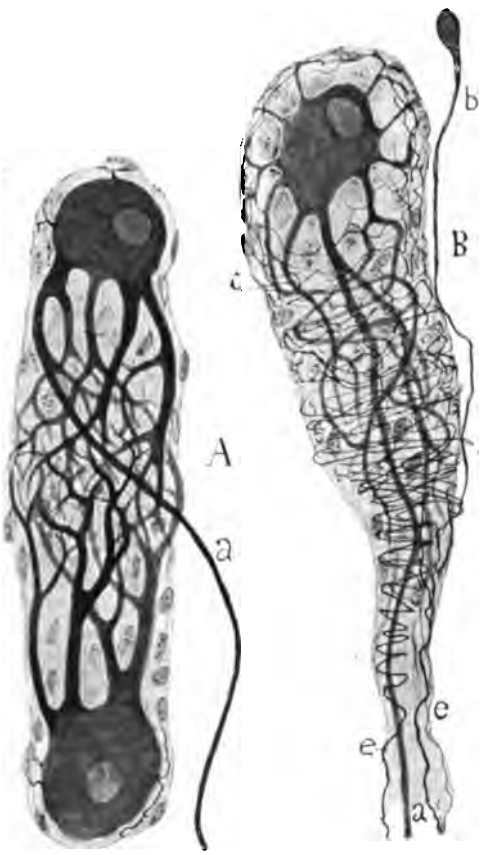


**Fig. 11.—Un glomérulo bicelular: A y B, neurona glomerular en forma de cometa, con rica arborización nerviosa terminal; a, axon; e, fibras nerviosas aferentes; b, fibra probablemente dendrítica acabada en maza, en los territorios intercelulares.**

se presentan con claridad, sobre todo en los cortes transversales finos del glomérulo, como el que reproducimos en la fig. 12, c, en el cual, las ramas protoplásmicas aparecen rodeadas de verdaderos bucles de filamentos nerviosos terminales.

*Ramificaciones nerviosas en torno de las expansiones largas.*—No faltan jamás

en ningún corpúsculo simpático, mostrándose, sobre todo, en los de talla mediana y voluminosa. (Fig. 8 y fig. 9, b.)

En los corpúsculos de corona y glomérulo dendrítico, el plexo nervioso de las expansiones largas es el primeramente formado por las fibras aferentes, cuyas últimas ramillas desembocan en las citadas regiones protoplásmicas. Consiste dicho plexo en un conjunto de fibrillas, finas ó gruesas, que marchan serpenteando, y más á menudo en espiral á lo largo de la expansión, ramificándose á menudo y abordando, finalmente, la corona y glomérulo. Claro es que en las células grandes (fig. 8), provistas de varias largas dendritas, el plexo serpenteante en cuestión se repite en todas las expansiones.

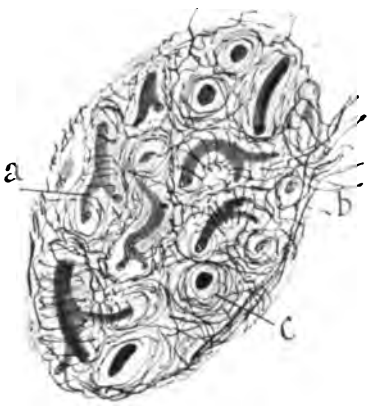


**Fig. 12. - Un glomérnlo cortado perpendicularmente á su eje mayor: a, ramas dendríticas; b, fibras nerviosas terminales; c, espiras peridendríticas.**

En general, las fibras nerviosas se terminan en la corona y glomérulo, después de haber trepado á lo largo de las dendritas largas, pero en esto se advierten numerosas variantes. Así, por ejemplo, en los corpúsculos voluminosos desprovistos de dendritas cortas (fig. 8, c), hemos notado muchas veces que las expansiones protoplásmicas poseen plexos nerviosos más ó menos independientes del del soma. No es raro ver que un grupo de hebras aborda un tallo protoplásmico á cierta distancia de la célula, ramificándose y trazando espirales hacia la periferia. De ordinario, á medida que la dendrita disminuye en calibre, decrecen también las espiras, reduciéndose el plexo nervioso, cerca de la punta, á una ó dos hebras pálidas verosímilmente terminadas sobre la superficie protoplásmica. En fin, en otras ocasiones las ramas nerviosas abordan la dendrita no lejos de su cabo final, y trepando á su largo saltan en la vecindad del soma á otras dendritas, por donde pueden marchar en sentido periférico.

Hagamos notar que las células provistas exclusivamente de largas radiaciones, poseen frecuentemente un nido perisomatoso pobre, en comparación con el de las dendritas, que es riquísimo, al revés de lo ocurrido con los elementos de corona y glomérulo, en donde lo principal de la arborización terminal se distribuye en estos territorios protoplásmicos.

*Terminaciones nerviosas en bolas.*—Aparte de las arborizaciones nerviosas finas que constituyen el caso general en el gran simpático del hombre, hemos hallado de vez en cuando unas singulares disposiciones, de que damos

ejemplos en las figuras 13 y 14. Trátase de unos órganos piriformes homogéneos, más ó menos voluminosos, situadoss obre la superficie de las células y continuados evidentemente con fibrillas nerviosas terminales.

Cada neurona puede exhibir dos y hasta cuatro de tales bolas, las cuales ofrecían dimensión mediana (4 á 7 μ.) en el corpúsculo b (fig. 13), mientras que exhibían talla colosal en los elementos de la figura 14, A, B. Por lo de-

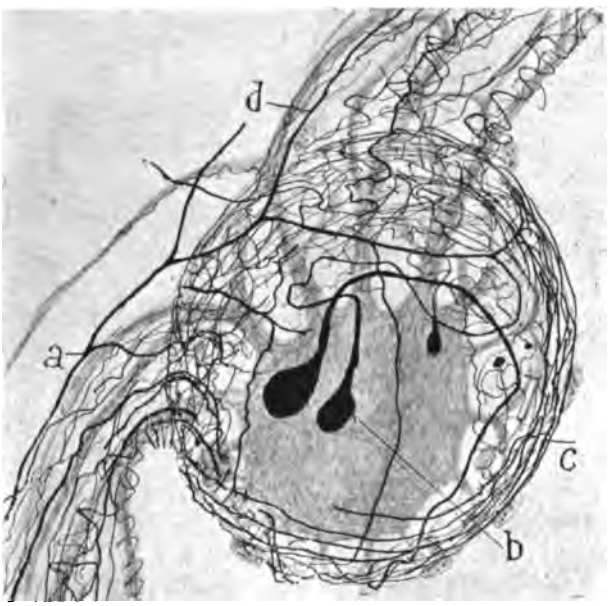


Fig. 13.—Una célula de corona (tipo mixto), provista de un nido nervioso muy rico: a, fibra nerviosa aferente robusta; b, mazas nerviosas terminales; c, ovillo nervioso pericapsular; d, rama nerviosa destinada á las dendritas largas y á otras neuronas distantes (g. cerv. sup. del hombre de ochenta años).

más esta dimensión, harto variable, desciende á veces hasta la de las varicosidades nerviosas ordinarias. En fin, en algún caso se comprobaba la existencia, en torno de la masa notablemente voluminosa, de una especie de cápsula formada por elementos satélites. Notemos de todos modos, que la inmensa mayoría de los nidos nerviosos, carecen de dichas esferas terminales pericelulares.

El origen del largo pedículo de que tales bolas están provistas, aparece dudosa en la figura 14, donde pudo seguirse hasta fuera de la cápsula, paraje en que parecía continuarse con una fibra nerviosa. Más asequible el ori-

gen en la célula de la figura 13, b, echóse de ver que una de las bolas, la mediana (b), representa el cabo periférico de una rama nerviosa, nacida después de una gran revuelta de recia fibra aferente. Perseguida esta fibra hacia su origen, resultó á su vez rama terminal de un axon medulado, en el cual se fundió en ángulo agudo tras largo itinerario en compañía de varias dendritas largas. En esta misma figura, interesante por varios conceptos, se advierte que las gruesas fibras del nido, inclusas las acabadas en bola, engendran primeramente una especie de ovillo pericapsular para suministrar después las arborizaciones nerviosas más finas subcapsulares destinadas á la corona dendrítica y superficie somática.

Las citadas bolas nerviosas, que no hay que confundir con las de procedencia dendrítica, ¿son normales ó patológicas? Hasta hoy sólo las hemos hallado en individuos que pasaban de los sesenta años. De todos modos, nuestras observaciones en el hombre joven no son tan numerosas que podamos afirmar en absoluto el carácter senil de tan singulares disposiciones.

*Fibras nerviosas de los cordones protoplásmicos.*—Dejamos dicho más atrás que aquellos parajes del ganglio donde se congregan muchas células nerviosas, presentan, además de los hacecillos de fibras de Remak, ciertos cordones irregulares plexiformes situados entre las neuronas y continuos entre sí. Semejantes tabiques ó cordones protoplásmicos, constituyen también territorios de conexión entre dendritas y ramificaciones nerviosas. En efecto, si analizamos uno de estos cordones, advertiremos que constan de expansiones protoplásmicas emanadas de diversos elementos y más ó menos aproximadas y paralelas. Entre ellas se sorprenden numerosas fibras nerviosas aferentes, gruesas y obscuras unas, finas y pálidas otras, las cuales se ramifican á lo largo de los citados haces, tocando á las expansiones protoplásmicas en muchos puntos. Fibras nerviosas hay que, desprendiéndose de un haz de filamentos de Remak, se dividen en dos ó más ramas destinadas á cordones protoplasmáticos que marchan en diversa dirección. Es preciso no confundir en dichos cordones las verdaderas fibras nerviosas de los cabos, en ocasiones muy delgados, de las dendritas. Estos últimos son pálidos, y perseguidos hacia su origen, exhiben casi siempre excrecencias ó desigualdades laterales, y, finalmente, una porción espesada que mantiene su diámetro hasta la célula simpática, de donde brota.

En los pequeños mamíferos, los mencionados cordones protoplásmicos hállanse bien desarrollados, según expusimos más atrás, y representan el principal territorio de ramificaciones y conexión de las arborizaciones nerviosas de origen medular. En el hombre tales disposiciones conservan todavía cierta importancia, aunque, según se ha visto, tienden á ser sustituídas por territorios de conexión dendrito-nerviosa superiormente diferenciados (coro-

nas dendríticas y plexos glomerulares) para garantizar la individuación y seguridad de la transmisión nerviosa.

**Indicaciones técnicas.**—No vamos á referir el método analítico utilizado en este trabajo, porque es de sobra conocido. Baste consignar que todas las preparaciones de que han sido copiadas las figuras del texto, fueron eje-

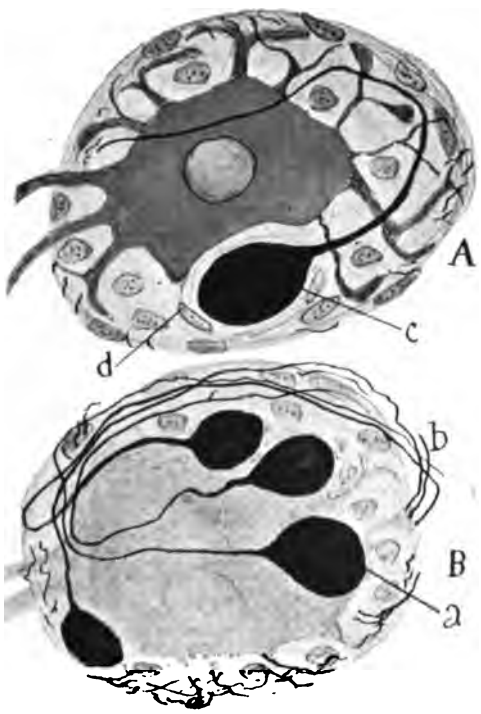


**Fig. 14.—Células simpáticas provistas de bolas nerviosas perisomáticas colosales; a, bola nerviosa; b, ovillo nervioso; d, cápsula en torno de la bola. (Hombre anciano).**

cutadas por el proceder de fijación alcohólica, con ó sin algunas gotas de amoníaco. Lo importante es acertar en el tiempo de permanencia en la estufa, pues los resultados varían mucho, según que las piezas estén *pasadas* ó *crudas*. Con una estufa que marque 36 á 38 centígrados, el tiempo de permanencia en nitrato de plata es de cinco días; si señala entre 28 y 32° es necesario un día más.

El alcohol absoluto y aun el de 40° retraen un poco las piezas, efecto que no tiene inconveniente alguno cuando se trata del gran simpático ó de los ganglios sensitivos. Sin embargo, si se desea aplicar el proceder alcohóli-

co al cerebro, médula espinal y cerebelo, será conveniente, para evitar dicho encogimiento, hacer pasar las piezas por dos alcoholes sucesivos. Así, por ejemplo, las primeras doce ó veinticuatro horas (según el espesor) permanecen los órganos en alcohol al 66 por 100 (un tercio de agua destilada y alcohol absoluto), y después (de doce á veinticuatro horas) en alcohol de 40° y aun absoluto.

En general, no hace falta la adición de amoníaco al alcohol para obtener buenas y enérgicas impregnaciones de los ganglios. No obstante, hay casos en que la adición al fijador de tres á cuatro gotas por cada 50 centímetros cúbicos, nos ha parecido facilitar la impregnación de las fibras nerviosas. En todo caso el álcali afina el precipitado argéntico. Fijando sucesivamente en alcoholes de diversa concentración el amoníaco se adicionará al primer fijador.

Un detalle para terminar. Los ganglios simpáticos algo gruesos, como por ejemplo el *g. cervi. sup.* humano, serán cortados á lo largo antes de la inmersión en el baño reductor. Regla general: ninguna pieza destinada al ácido pirogálico debe pasar de dos milímetros de grueso, y aún será mejor que no los alcance (tipo, milímetro y medio de espesor); de esta suerte no existirá territorio central excesivamente pálido, y por consiguiente la pérdida de secciones alcanzará poca importancia.

Madrid 15 de Junio de 1905.

# TERMINACIONES EN LOS MÚSCULOS ESTRIADOS

POR

FRANCISCO TELLO

Ayudante del Laboratorio de Histología de la Facultad de Medicina de Madrid.

---

El método del nitrato de plata solo ó con inmersión previa en alcohol amoníaco, ha sido aplicado por nuestro maestro (1) al estudio de la estructura de las placas motrices, en conejos y aves de pocos días. Nosotros obtuvimos una buena impregnación de ellas en el conejo de un mes, lo cual nos llevó á sospechar que también podría utilizarse el método de Cajal para su estudio en los animales adultos; y en efecto, á los pocos días pudimos ver teñidas en un moreno casi negro, las placas motrices del conejo y hombre adultos.

Conforme con lo observado por Cajal, el método preferible es el de fijación previa en alcohol amoniacal (50 c. c. y 2 ó 3 gotas), ajustado completamente á sus prescripciones (2). Los músculos explorados por nosotros hasta ahora, son: los de la pata en la rana; los de la pata, lengua y labio é intercostales en el conejo; los de la pata y hocico en el perro, y, en fin, los del párpado en el hombre y niño. Las preparaciones resultan extraordinariamente apropiadas para el estudio morfológico y estructural de las placas, pues reunen, á la intensidad de su coloración, una constancia y regularidad tales, que en un mismo corte, tratándose de músculos de poca longitud (intercostales, lengua, etc.), se ven millares de placas.

En general, la morfología de la arborización terminal coincide con la expuesta por los autores y fundada en los métodos del cloruro de oro y azul de metileno.El tubo nervioso, grueso por lo común, pierde la mielina y membrana de Schwan, y después de ofrecer un cuello angostísimo, visto por todos los autores, pero especialmente descrito por Ruffini (cuello preterminal), el

(1) *S. R. Cajal:* Un sencillo método de coloración selectiva del retículo protoplásmico, etc *Trab. del Lab. de Invest. biol.*—Tomo III, fasc. 4, 1903.
Contribución al estudio de la estructura de las placas motrices. *Trab. del Lab. de Invest. biol.* - Tomo II, fasc. 2 y 3, 1904.

(2) *S. R. Cajal*: Algunos métodos de coloración de los cilindros-ejes, neurofibrillas y nidos nerviosos. *Trab. del Lab. de Invest. biol.*—Tomo III, fasc. 1, 1904.

axon se ramifica, engendrando un grupo de ramas cortas, espesas, nacidas comúnmente en ángulos muy abiertos. Cada rama, según ha mostrado Cajal, posee espesamientos y estrecheces, á cuyo nivel varía la disposición de las neurofibrillas. En los estrechamientos forman éstas un cordón densísimo y difícil de analizar, mientras que en las dilataciones ó varicosidades las hebras constitutivas se apartan y generan una red de mallas poligonales, rellenas de una substancia incoloreable. Las más finas ramillas constan á me-

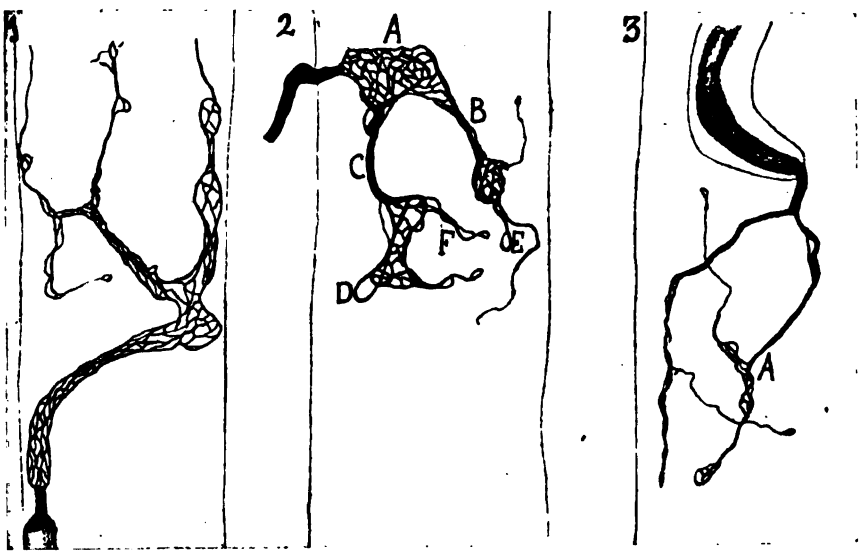


Fig. 1.—Placa motriz del músculo intercostal del conejo. Tipo intermedio.

Fig. 2.—Idem. Tipo de gruesas varicosidades: A, engrosamiento inicial; B, puente de unión reticular; C, ídem homogéneo, D, asa formada por una neurofibrilla; E, fibra terminal que sólo tiene una neurofibrilla; F, ídem con varias.

Fig. 3.—Idem. Tipo de escasas varicosidades: A, retículo en una división.

nudo de una neurofibrilla que no rara vez acaba en un asa ó redecilla terminal.

En los diferentes músculos examinados, presentan las placas variaciones morfológicas que vamos á exponer brevemente, esperando á reunir gran número de observaciones para intentar un trabajo de síntesis.

El músculo intercostal del conejo, es uno de los sitios en que la arborización muéstrase menos rica y extensa (figuras 1, 2 y 3). El cilindro eje se descompone después de formar una gruesa varicosidad (fig. 2, A), ó sin formarla (fig. 3), en dos ramas principales, terminadas á no mucha distancia

por otros engrosamientos, de los que parten, así como de la longitud de las ramas, unos hilos finos, acabados igualmente por varicosidades.

En tres grupos podemos distinguir las numerosas placas motrices de los músculos intercostales: placas con fuertes varicosidades, sin ellas ó con escaso número é intermedias. El tipo primero, muy abundante (fig. 2), presenta varios abultamientos grandes, á cuyo nivel la estructura reticular se manifiesta con toda evidencia, pudiendo apreciarse hilos primarios y secundarios; los puentes colocados entre las varicosidades son muy finos, y si en ocasiones el poco número de hilos que poseen les permite mostrar estructura fibrilar ó reticular (fig. 2, B), en otros muchos forman un apretado haz,

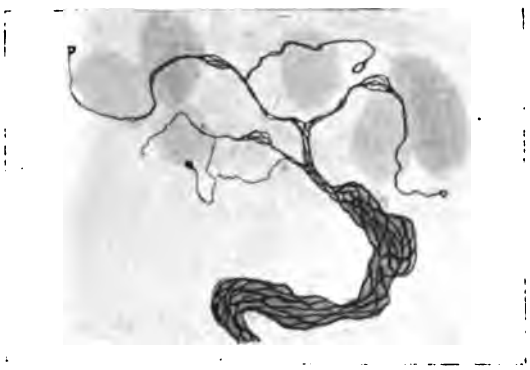

**Fig. 4.—Placa motriz de la lengua del conejo común.**

homogéneo al parecer (fig. 2, C). Es frecuente ver en estas placas algún hilo (fig. 2, D), que después de separarse bastante del retículo, vuelve á él engendrando una asa. Los hilitos terminales hállanse constituídos á veces por una sola neurofibrilla desprendida del retículo y acabada en un anillo (fig. 2, E), y otras por dos ó más, en cuya inserción parecen deshilacharse las redes, y después de juntarse y separarse repetidamente, se terminan del mismo modo por un anillo (fig. 2, F). El segundo tipo, formado por las placas con escasas y pequeñas varicosidades, es el más abundante (fig. 3); las dos ramas, producto de la división del cilindro-eje, son más estrechas que éste, y así continúan hasta su terminación por diminutos engrosamientos reticulares. Son muy sobrios en ramificaciones, á cuyo nivel y en algunos puntos de su trayecto se apartan sus neurofibrillas, apareciendo delicadas redes (fig. 3, A); sus pocos hilos terminales finalizan por anillos. El grupo intermedio (fig. 1) exhibe todas las formas de transición imaginables entre los dos anteriores.

Las placas motrices de la lengua del conejo (fig. 4) aproxímanse bastante

á las más numerosas del tipo segundo que acabamos de describir en los músculos intercostales, ó sea de ramificación fina, con pequeñas y escasas varicosidades. Sus ramas son algo más abundantes, pero nunca pasan de cuatro ó cinco, finas, largas, fibrilares, con sus hilos separados en ciertos puntos formando ligeros engrosamientos y terminadas por otros finales, reticulados ó anulares. De los tipos primero y tercero no hay apenas representación, y aun en estos casos no alcanzan las varicosidades la magnitud que en el músculo intercostal.

En los músculos de los labios del conejo (fig. 5) enriquécese notablemente la ramificación. Apréciase desde luego la mayor magnitud absoluta de las placas y con relación á la fibra muscular, más fina en estos músculos. El

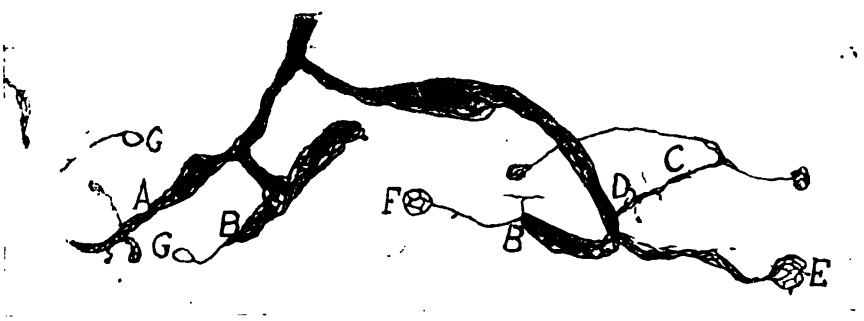


Fig. 5.—Placa motriz de los músculos del labio de conejo: A, rama que se termina gradualmente; B, ídem bruscamente; C, fibra colateral; D, origen de otras; E y F, engrosamientos terminales reticulados; G, ídem anulares.

cilindro-eje se bifurca al llegar á la terminación, y sus dos ramas, más ó menos separadas, divídense varias veces, formando siempre troncos reticulares; algunos de éstos van disminuyendo de grosor, hasta engendrar ramas finas acabadas por engrosamientos (fig. 5, A), mientras otros cesan bruscamente, conservando su primitiva magnitud ó superándola (fig. 5, B) y de este cabo parten uno ó varios hilos finísimos, engrosados en su fin. En su trayecto, las fibras gruesas emiten delgadas colaterales, ramificadas ó no, pero terminadas todas por varicosidades (fig. 5, C); en algunas ocasiones parecen deshilacharse (fig. 5, D), dando origen á varias fibritas, cuyo trayecto no se ha impregnado por completo. Los engrosamientos finales de las ramas, tanto colaterales como terminales, son grandes y pequeños; los primeros y buena cantidad de los segundos exhiben preciosos y complicados retículos (fig. 5, E), en ocasiones tan claros y evidentes, como muestra la figura 5, F; la mayoría de los segundos constan de una sola neurofibrilla en forma de anillo redondo ú oval (fig. 5, G).

La musculatura de los pelos tactiles, de fibras estriadas perpendiculares, al eje del pelo las internas y paralelas ú oblicuas las externas, es mucho más abundante en la rata y perro que en el conejo, guardando cierta relación con el tamaño de los folículos, bastante mayor en aquéllos. Exhibe gran cantidad de placas motrices, idénticas en los tres animales y análogas á las de la lengua, esto es, de ramas finas, largas y sobrias en divisiones.

En el músculo orbicular de los párpados humanos, el aspecto de las placas motrices es muy diferente. El cilindro-eje se divide en dos ó tres ramas

**Fig. 6.—Placa motriz en el músculo orbicular de los párpados del hombre: A, delgada colateral.**

**Fig. 7.—Idem: A, hilo terminal ramificado; B, abultamiento final grueso, intensamente teñido; C, ídem con sus dos zonas, perceptibles.**

que recorren la placa unas veces, otras produce mayor número de ramas cortas (fig. 6), y en ocasiones no llega á dividirse (fig. 7); pero es carácter muy general no disminuir de volumen gradualmente, sino agotarse con brusquedad, dando origen de uno á cinco hilitos, terminados por varicosidades reticulares. Alguno de estos delgados hilos puede dividirse nuevamente, engendrando colaterales acabadas de la misma manera (fig. 7, A). Análogos hilos colaterales muestran en su trayecto las ramas gruesas, desde el momento en que cesa la vaina de mielina (fig. 6, A), siendo de advertir la mayor longitud del hilo, cuanto más grande es su proximidad á ésta. Algunas

placas, en las cuales los hilos secundarios son muy largos y numerosos, son muy semejantes en las observadas por nuestro maestro en los músculos oculares de las aves de pocos días; en todas ellas, las hebras acaban siempre dentro de las placas. Filamentos larguísimos como los que Ruffini (1) ha visto en el hombre y expone con el nombre de *fibras ultraterminales*, no se muestran en nuestros preparados. Y si hemos de juzgar por los que poseemos ejecutados al cloruro de oro, estas ramillas deben constituir una disposición muy excepcional.

En cuanto á las ramas gruesas, poseen evidentes redes neurofibrilares, y los hilos colaterales ó terminales aparecen homogéneos, estando constituídos por una ó dos neurofibrillas á lo sumo. Los abultamientos finales pueden ser pequeños y grandes: los primeros muéstranse perfectamente deslindados, con clara estructura reticular; no así los grandes, poseedores, cuando no se han impregnado con tanta intensidad y aparecen uniformemente negros (fig. 7, B). de una porción central reticulada y negra y otra periférica granulosa, de color café, no existiendo límite de separación entre ambas (fig. 7, C). ¿Se tratará de verdaderos ensanchamientos terminales con un retículo central apretado, bien teñido, y otro laxo periférico, poco impregnado, ó serán más bien pequeños engrosamientos superpuestos á algún núcleo de la placa los que presentan este aspecto raro? Nuestras preparaciones son impotentes para resolver estas dudas, pero creemos no tardar mucho en conseguirlo.

En los músculos del muslo de conejo (fig. 8), examinados en cortes bien teñidos y relativamente gruesos, las terminaciones motoras son bastante complejas. Suelen ofrecer varicosidades en variable número, algunas muy gruesas (fig. 8, A) (aunque por regla general se aproximan más al tipo de escasas varicosidades), y gran cantidad de hebras finas colaterales y terminales, acabadas en nudosidades anulares ó reticulares.

La rana se presta bastante al estudio de las terminaciones motoras, pues la extensión de éstas hace que en cualquier corte se descubran fácilmente. Coinciden exactamente con la descripción hecha por nuestro maestro (2) hace ya mucho años y confirmada por Cucatti (3), Dogiel (4) y Retzius (5)

(1) *A. Ruffini*: Sulle fibrille nervose ultraterminali nelle piastre motrici dell' uomo. *Rivista di Patol. ner. e mentale* ,1900.

(2) *S. R. Cajal*: Observaciones microscópicas sobre las terminaciones motoras en los músculos voluntarios. Zaragoza, 1881.

Terminaciones nerviosas en los huesos musculares de la rana. *Rev. trim. de Histologia normal y patológica*. Mayo, 1888.

(3) *Cucatti*: Delle terminacione nervosa nei muscoli abdominale della rana temporaria é della rana esculenta. *Interna Mohatschrift f. Anat u phipiol*. Bd. V, 1888.

(4) *Dogiel*: Metilenblautinction der motorischen Nervenendigungen in der Muskeln, der Amphibien und Reptilien *Arch. f. mik. Anat*. Bd. 35. 1890.

(5) *Retzius*. Zur Kenntnis der motorischen Nervenendigungen. *Biol. Untersuch*. N. F. Bd. III, 1891.

después: pasado el sarcolema y perdida la vaina de mielina, divídese el cilindro-eje en dos ó más ramas partidas de nuevo para formar largos hilos ondulados, paralelos á la fibra muscular, que caminan por canales granulosos hasta su terminación. En ocasiones, al penetrar las ramas del axon, espárcense en un abanico de hilos terminales, doblados á mayor ó menor distancia, para hacerse paralelos á la fibra. Los hilos terminales ofrecen dife-

**Fig. 8.—Placa motriz de los músculos del muslo: A, gruesas varicosidades reticuladas.**

rente aspecto, según el punto de su trayecto que se considere; comienzan por una hebra finísima sólo perceptible con grandes aumentos, notablemente engrosada poco después para volver á adelgazarse á la mitad de su camino poco más ó menos, y continuando con un grosor próximo al del comienzo, hasta su terminación por una pequeña varicosidad. En todos aquellos puntos ensanchados, muéstranse de estructura reticular bastante apretada.

Las anastomosis entre las ramas de la arborización de las placas motrices, admitidas por Kühne y otros autores, y negadas por nuestro maestro, han sido recientemente descritas por Grabower (1) en los músculos laríngeos

(1) *Grabower*: Ueber Nervenendigungen in menschlichen Muskel. *Arch. fur mick, Anat.* Bd. 60, 1902.

humanos y por Krebs (1) en el músculo *stapedius* de varios animales; pero basta echar una ojeada sobre las figuras anexas al trabajo de estos autores, para ver que la vaguedad de los resultados obtenidos, constituye un terreno abonadísimo para cometer los más groseros errores. Nosotros, en el gran número de placas que hemos tenido ocasión de observar, con un método extraordinariamente selectivo, no hemos tropezado con ninguna, tanto entre las ramas de la placa, como entre las ramas del nervio á ellas dirigidas, supuestas por Krebs. Tampoco hemos visto á ninguna engendrar parte de una placa, después de haber contribuído á la constitución de otras, ni una sola pla-

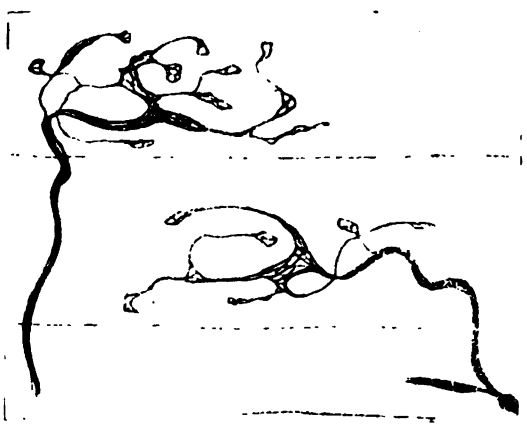

Fig. 9.—Placas motrices de los músculos de la pata del conejo común.

ca inervada por dos fibras distintas, ni, en fin, fibras sin mielina terminadas en las placas, disposiciones descritas por Grabower.

En cuanto á las fibras ultraterminales, continuas con el sarcoplasma aceptadas por Ruffini, Goettinger, Bremer, Gerlach, Grabower y Krebs, ya hemos dicho que no aparecen en muchos preparados; las más finas y largas en éstos, ya observadas por nuestro maestro en las aves, y en conejos de pocos días por nosotros, acaban siempre dentro de la placa.

*Variaciones patológicas de las placas motrices.*—Hemos investigado en músculos cuyo nervio había sido seccionado en el conejo á los cinco y ocho días de la sección, no habiendo podido encontrar huellas de las placas; mostraban sus tejidos conectivo y vascular evidentes señales de inflamación. Como al mismo tiempo hemos obtenido buenas impregnaciones en múscu-

(1) *P. Krebs:* Die Nervenendigungen im Musculus stapedius mit besonderer Berucksichtigung der bei der Farbung angewandten Technik *Arch. fur mik Anat.* Bd. 65, 1905.

los sanos procedentes del mismo animal y sumergidos simultáneamente en los mismos baños, hay que atribuir la falta de teñido á la gran alteración de las placas. Por otra parte, las claras señales de alteración en cadáveres de veinticuatro horas, en los cuales se obtienen todavía superiores coloraciones de las terminaciones sensitivas, en los mismos cortes, prueban la excesiva alterabilidad de las motoras.

En las pertenecientes á músculos sin alteración nerviosa, pero englobados en el proceso cicatricial, se ven con frecuencia placas varicosas en extremo, interpretadas por nosotros como placas inflamadas. En estos mismos músculos vénse con más frecuencia todavía verdadera neoformación de pla-

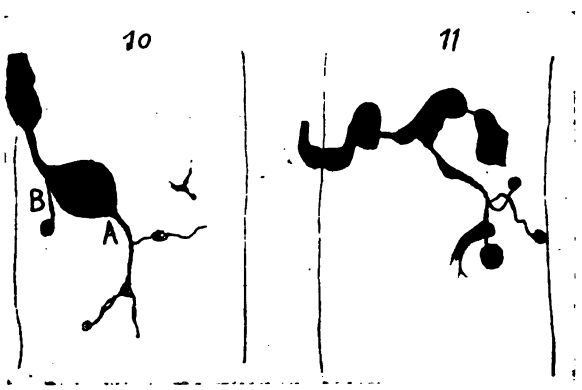


**Fig. 10.—Placa motriz en vías de formación: A, rama terminal que se aumenta y complica gradualmente; B, rama colateral.**

**Fig. 11.—Idem: más adelantada.**

cas motrices. Los músculos próximos á la masa de tejido conjuntivo embrionario, donde se descompone el cabo central en numerosos hilos con sus esferas terminales que buscan, tanto aislados como en paquetes, el segmento periférico del nervio, según observaciones de Cajal y Sapena, hállanse materialmente inundados por estos hilos y paquetes; en muchos puntos, bien porque las fibras musculares hayan perdido su inervación en el traumatismo y atraigan quimiotácticamente algún hilo á su seno, ó bien porque los hilos en su desorientación se lanzan sobre fibras musculares inervadas, es lo cierto que se encuentran todas las fases de transición entre el hilo paralelo á una fibra muscular, terminado por una gruesa esfera y la placa normal, fases todas que concuerdan con las observadas en la embriogenia de las placas. Comienzan por una fibra terminada en una esfera, la cual emite después una ramita corta, acabada por una varicosidad menor (fig. 10, A); poco

á poco la ramita va aumentando de tamaño y ramificándose y la esfera inicial disminuyendo hasta tomar el aspecto de una placa normal. En ocasiones, á la primera ramita producida por la esfera terminal, sigue otra (figura 10, B), y aun otras, que completan la ramificación. Las placas en los primeros momentos son muy varicosas (fig. 11), semejantes á las inflamadas de que hablábamos antes.

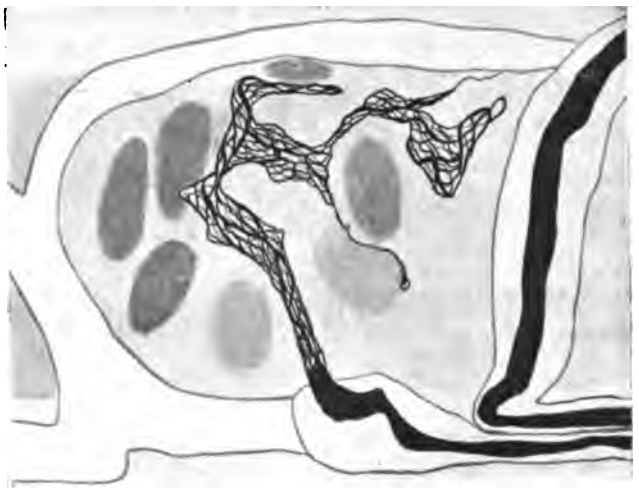

**Fig. 12.—Placa motriz de los músculos intercostales de un conejo curarizado. Parecen las varicosidades aumentadas y la reticulación más aparente.**

En ocasiones los hilos colocados entre las fibras musculares, se ramifican sin haber alcanzado su terminación, produciendo varias ramas, á cada una de las cuales les está reservado igual destino que á las terminales. Análogo hecho había sido observado por nuestro maestro con el método de Golgi en las fibras repartidas en los músculos del dorso en la época embrionaria, inmediatamente después de abandonar las raíces. Cada rama lleva consigo una prolongación de la vaina de Schwam, con muchos núcleos y en las confluencias existen grandes acumulos de éstos.

# COLORACION DE LA FIBRA MUSCULAR

## POR EL PROCEDER DEL NITRATO DE PLATA REDUCIDO

POR

S. R. CAJAL

El proceder del nitrato de plata reducido es de una aplicación bastante general en histología, particularmente la fórmula con fijación alcohólica (fijación un día en alcohol de 40° con ó sin tres ó cuatro gotas de amoníaco por 50 centímetros cúbicos; nitrato de plata al 1,50 durante cinco días en estufa á 37°; reducción en ácido pirogálico formólico.) Obtiénense con él coloraciones de los conductos calcoforos (según indicó ya V. der Stricht), espléndidos teñidos del núcleo de todas las células, é impregnación más ó menos completa de las fibras elásticas y fascículos conectivos y, sobre todo, una buena coloración de las células fijas estrelladas del tejido conectivo, que resaltan en pardo ó café obscuro sobre fondo transparente, mostrando con singular claridad susa péndices anastomóticos. De ordinario, tales impregnaciones, algo variables según los animales utilizados, lógranse solamente cuando las piezas han permanecido en estufa un cierto tiempo (fase de madurez), fácil de precisar mediante algunos tanteos.

Entre las impregnaciones aprovechables para el estudio, hay que citar también una singular, obtenida en las fibras musculares estriadas de los vertebrados. Según aparece en la fig. 1.ª, A, B, C, la banda clara ó isotropa ofrece ligerísimo tinte café, mientras que la obscura ó anisotropa permanece incolora. Pero la reacción más interesante consiste en la aparición por encima y debajo de la línea de Krause ó Amici (raya Z de Heidenhain) de dos series de gránulos pardos ó negros dispuestos con perfecta regularidad en todo el espesor del haz muscular.

Tales granos, difíciles de analizar por su notable pequeñez, afectan figura esférica ú ovoidea y perfecta homogeneidad. Cuando son un poco alargados, este alargamiento resulta paralelo á la fibra muscular. Su disposición

varía mucho según los animales estudiados y en relación con el estado funcional de las fibras musculares. De ordinario afectan estos dos estados:

1. *Fase de gránulos simples.*—En vez de mostrar la banda clara dos hileras de gránulos situados encima y debajo de la raya de Krause, ostenta una sola fila de relativamente recias esferas ó partículas ovoides, que parecen yacer en el espesor ó á cortísima distancia de dicha raya (fig. 1, C). Tal es la disposición más común, y que acaso corresponda al estado de retracción del haz muscular, pues suele observarse en fibras cuyas bandas son relativamente angostas. Ignoro por qué causa la rana, hombre y otros vertebrados sólo nos han presentado esta disposición granular.

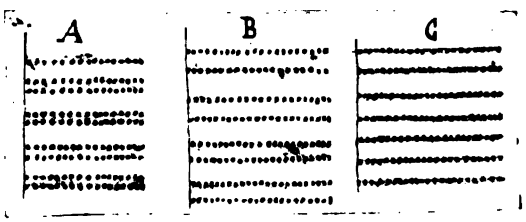


**Fig. 1.—Gránulos coloreables por la plata en la materia estriada: A y B, músculos de la rata blanca, donde se ven los gránulos más ó menos apartados; C, músculo del hombre.**

2. *Gránulos ordenados en doble serie.*—En muchos animales, tales como los reptiles (lagarto) y mamíferos (conejo, rata blanca, gato, perro, etc.), además del tipo primero, perceptible en algunas fibras musculares, preséntase más comúnmente otro, caracterizado por que las granulaciones se han apartado de la línea de Krause (poco ó nada visible en nuestros preparados) engendrando dos filas de esferas rigurosamente paralelas, situadas dentro de la banda clara, ó sea en esa zona del haz flojamente impregnada por el nitrato de plata (A y B).

Dentro del *tipo de duplicación* se dan estos dos casos con todas las transiciones ó gradaciones intermedias: unas veces, los granos se acercan tanto al centro de la raya clara, que la faja limitada por la doble serie es menos espesa que la zona obscura ó anisotropa (fig. 1, A); otras veces (fig. 1, B), por consecuencia de la dislocación de dichas esferulas, el área transversal inscrita es sensiblemente igual, resultando difícil marcar la posición real de la raya de Krause ó estría Z; en fin, y esta fase nos parece sumamente excepcional, el consabido espacio intergranular sobrepasa la extensión del disco anisotropo ó espeso.

¿A qué particularidad estructural de las conocidas en la fibra muscular estriada, corresponden las citadas esferas argentófilas? Si atendemos no más á su posición, con relación á las rayas del fascículo muscular, es indudable que se identifican con las *bandas accesorias* de las columnitas primitivas. Sin embargo, antes de resolver este punto, conviene recordar que con el término *estría ó disco accesorio* (raya *N* de Rollet) han designado los histólogos cosas muy diversas.

Merkel, Schaffer y nosotros mismos (1) hubimos de calificar con tal nombre aquel nuevo segmento anisótropo producido en las fibrillas primitivas, por desdoblamiento del disco obscuro, de los músculos fuertemente estirados de las alas de los insectos (*Hidrophilus piceus*). Esta banda, recién aparecida y de igual naturaleza química que el disco espeso, no puede corresponder á los citados gránulos, ya que éstos son esféricos, varían á menudo de posición, se muestran tanto en las fibras relajadas como en las retraídas, y afectan, en fin, propiedades tintóreas especiales.

En sentir de otros histólogos, y particularmente de Rollet (2), el disco accesorio representa una banda especial anisotrópica, de figura ovoidea, que aparece constantemente en los cilindros ó columnas primitivas de ciertos invertebrados (*Staphilinus caesareus*), sin ofrecer jamás relaciones de origen ni de analogía en la banda principal ú obscura

En fin, Retzius (3) considera la banda accesoria de Rollet, que ha comprobado en diversos invertebrados (entre otros en el *Oryctes nasicornis*), como una serie de gránulos de naturaleza especial, dispuestos en líneas y residentes, no dentro de las columnitas primitivas, según afirma Rollet, sino en pleno sarcoplasma, é inmediatamente por encima de las mismas. La citada ordenación en líneas regulares transversales, que se debería á sus enlaces horizontales mediante una red de hilos pálidos (*red transversal de primer orden*), así como sus adherencias íntimas al contorno de las fibrillas primitivas, explicarían, según el sabio de Stockolmo, el por qué tales granos sarcoplásmicos han sido equivocadamente tomados por discos accesorios verdaderos.

También Heidenhain (4) se asocia á este dictamen. Por lo demás, ya hace tiempo que nosotros sorprendimos y reprodujimos, en los músculos vivos de las patas del hidrófilo, dos series de gránulos emplazados en ambos lados de la membrana de Dobie ó de Krause (raya *Z*), circunstancia que,

(1) *R. Cajal*: Observations sur la texture des fibres musculaires des pattes et des ailes des insectes. *Intern. Monatschr. f. Anat. u. Physiol.* Bd. v. 1888.

(2) *Rollet*: Ueber die Streifen *N*. (Nebenscheiben) das Sarkoplasma. &. *Arch. f. mikros. Anat.* Bd. 32.

(3) *G. Retzius*: Muskelfibrille und Sarkoplasma. *Biol. Unter. N. F.* Bd. I, 1890.

(4) *Heidenhain:* Struktur des kontraktilen Materie. *Ergebnisse der Anat. u. Entwickelungsgeschichte, von Merkel u. Bonnet*, VIII, B., d. 1898.

dicho sea entre paréntesis, excluye la idea de que semejantes corpúsculos sean efectos artificiales de los reactivos.

Ahora bien; de las tres clases de *bandas accesorias* que acabamos de exponer, sólo la última, ó sea la representada por esférulas ó sarcosomas intersticiales, coincide perfectamente con lo revelado por el nitrato de plata. Ciertamente, por la simple exploración de los cortes longitudinales, sería difícil pronunciarse sobre el carácter y posición de los consabidos gránulos, muy semejantes á los *discos accesorios* de Rollet. Más expresivo es el examen de cortes finos transversales y de las fibras disociadas mediante las agujas. En tales preparados, nos ha parecido advertir que los sarcosomas no están jamás empotrados en el espesor de las fibras primitivas, sino que, según representa Retzius, habitan en su contorno. Ni es raro encontrar fibrillas primitivas aisladas, de quienes se han desprendido ó dislocado algunos sarcosomas.

De todos modos, nuestros estudios, que procuraremos completar más adelante haciendo entrar en su círculo á los músculos de los invertebrados, prueban estos tres extremos: 1.°, que no sólo en los invertebrados, sino también en el hombre y mamíferos, existen esas series regulares de granitos descubiertos por Retzius y confirmados por diversos autores (1); 2.°, que dichas esférulas, al parecer enlazadas con la raya de Krause y los hilos longitudinales del sascoplasma, experimentan grandes variaciones de posición, según el estado fisiológico de las fibras, pudiendo desdoblarse en dos series más ó menos alejadas de la estría de Krause; 3.°, finalmente, que tales esferas poseen una composición química particular, atrayendo vivamente el nitrato de plata y no siendo confundibles ni con gotitas grasientas ni con otras granulaciones proteicas del sarcoplasma.

(1) También Heidenhain cree haberlos observado en el hombre.

# MECANISMO DE LA REGENERACIÓN DE LOS NERVIOS [1]

POR

S. R. CAJAL

---

Sabido es que cuando se corta un nervio periférico y se juntan ó aproximan ambos cabos, transcurriendo cierto tiempo, aparecen en la cicatriz unitiva haces de fibras nerviosas neoformadas, merced á los cuales se restablece la continuidad anatómica y funcional entre los segmentos nerviosos. Si se trata de animales adultos, la restauración anatomo-fisiológica exige, como condición casi indispensable, la íntima coaptación de los cabos nerviosos; mas si la operación se efectúa en mamíferos recién nacidos ó de pocos días, dicha rehabilitación se produce aun cuando los mencionados segmentos dejen de ajustarse y se mantengan á bastante distancia.

¿Cómo se efectúa la regeneración del segmento distal ó periférico, cuyas fibras, según demostraron los primeros observadores, se desorganizan y mueren, y en virtud de qué mecanismo se establece el puente comunicante entre el cabo central y el periférico?

La exposición histórica sumaria siguiente, donde señalamos los reiterados esfuerzos inquisitivos realizados por numerosos histólogos y fisiólogos, contienen estas dos soluciones fundamentales, en torno de las cuales giran todas las demás: la *teoría de la continuidad ó monogenista* y la *teoría de la discontinuidad ó poligenista.*

Los partidarios de la primera solución sostienen que las fibras neoformadas del cabo periférico no son otra cosa que la prolongación, por vía de brote y crecimiento, de los tubos nerviosos del cabo central; mientras que los poligenistas ó defensores de la segunda teoría, afirman que las citadas fibras provienen de la diferenciación y sucesiva transformación de las células de revestimiento de los tubos nerviosos viejos (núcleo y protoplasma del segmento interanular residentes bajo la cubierta de Schwan), los cuales formarían desde luego una cadena, cuyos anillos se soldarían ulteriormente, constitu-

(1) Una nota preventiva acerca de los principales resultados obtenidos en nuestros estudios ha aparecido en el *Boletín del Instituto de Bacteriología*, fascículo II (Junio) y fascículo III (Setiembre de 1905).

yendo conductores continuos. Ambas hipótesis se relacionan (y son en cierto modo su consecuencia lógica), con las ideas profesadas por cada neurólogo en lo tocante al origen de los tubos nerviosos en el embrión. Así, quienes, como His, Forel, Stroebe, Münzer, Lenhossek, Kölliker, etc., consideran que el axon del neuroblasto ó neurona embrionaria representa la prolongación del cuerpo celular sin discontinuidades primitivas, se inclinan, en neuro-patología, al monogenismo ó teoría de la continuidad; al contrario, defienden el poligonismo de los axones regenerados aquellos que, como Dohrn, Büngner, Apathy, Bethe, etc , suponen que las fibras nerviosas embrionarias se generan por fusión de una cadena de corpúsculos mesodérmicos.

Veamos ahora los hechos alegados por los partidarios de las citadas doctrinas, así como las variantes de opinión defendidas por algunos sabios.

Fueron Johannes Müller y Longet los primeros en probar que todo nervio separado de los centros pierde rápidamente su excitabilidad fisiológica; empero corresponde á Waller (1) el mérito de haber expuesto, apoyado en penetrantes y bien conducidas observaciones, una doctrina racional sobre la degeneración y regeneración de los tubos conductores. Según el sabio fisiólogo inglés, las fibras del cabo periférico del nervio seccionado degeneran y mueren, no aprovechándose ni poco ni mucho para la neoformación restauradora; la producción de las nuevas fibras correría á cargo del cabo central que, en virtud de su continuidad substancial y solidaridad nutritiva con las células nerviosas motrices de la médula espinal ó *centros tróficos*, sería susceptible de reedificar el segmento distal incapacitado. De donde resulta que la muerte de los tubos de este último se debe al hecho de haber sido sus axones violentamente separados de dicho *centro trófico*, así llamado por su capacidad de excitar y promover los cambios nutritivos de las expansiones nerviosas que de él dimanan. Semejante doctrina halló confirmación inmediata en las investigaciones histológicas de Bruch (2), quien cometió, sin embargo, el error de atribuir á los núcleos de los tubos centrales (núcleos de la vaina de Schwan) la génesis de los axones aparecidos en el tejido cicatricial.

Es verdaderamente notable el que Waller, fisiólogo ante todo, y en cuyo tiempo las deficiencias de la técnica histológica no consentían efectuar observaciones estructurales precisas, acertara á formular, según veremos más adelante, la verdadera solución del problema, orientándose desembarazadamente en un terreno difícil, en el que hasta ilustres sabios modernos se han extraviado. Aunque el fenómeno moral resulte un poco paradógico, es lo

(1) *Waller*: Sur la réproduction des nerfs et sur la structure et les fonctions des ganglions spinaux. *Mullers Archiv*, 1892.

(2) *Bruch*: Ueber die Regeneration durschnittener Nerven. *Zeitsch. f. wissensch. Zool.* Bd. 6, 1855.

cierto que en la cuestión que nos ocupa, al revés de lo ocurrido en otros órdenes de la ciencia, el error es moderno y la verdad antigua.

Faltaba, empero, á fin de asentar sólidamente la doctrina de los centros tróficos, determinar más escrupulosamente y por la vía histológica los fenómenos sobrevenidos en los cabos central y periférico del nervio traumatizado y regenerado. Tan importante cometido fué hábil y acertadamente desempeñado, en parte, por Bruch, Remak (1) y Eichhorst (2), y de una manera completa, por Ranvier (3), Vanlair (4), Nothafft (5), Stroebe (6), E. Ziegler (7) y otros muchos.

Comprobaron desde luego estos autores la degeneración del cabo periférico, ya entrevista por Nasse (8) y Waller, haciendo constar que ésta no se remedia suturando los cabos interrumpidos; con que refutaron la hipótesis de Schiff, relativa á la cicatrización *per primam* de los segmentos nerviosos coaptados. Ocurre aquí lo que con los infusorios merotomizados: los pequeños trozos, desprovistos de núcleo, son incapaces de mantener su actividad fisiológica y de restaurar la totalidad celular.

En sentir de Ranvier, que estudió con singular tino y precisión el asunto, las fases del proceso regenerativo de los tubos interrumpidos de su centro trófico son las siguientes: Ya desde el segundo día apréciase que la mielina se retrae, al compás del aumento de amplitud de las cisuras de Lantermann, transformándose los segmentos cilindro-cónicos en gotas alargadas; al mismo tiempo tórnase pálido y granuloso el axon, rompiéndose en trozos irregulares, flexuosos ó espiroideos, que destacan en medio de las gotas grasientas; y como

(1) *Remak:* Ueber die Wiedererzeugung von Nervenfasern. *Virchows-Archiv.* Bd. 23, 1862.

(2) *Eichhorst:* Ueber die Nervendegeneration u. Nervenregeneration. *Virchows-Archiv.* Bd. 59, 1874.

(3) *Ranvier:* De la dégénérescence des nerfs après leur section. *Comp. rend.*, 1871.

—De la régénération des nerfs sectionnés. *Comp. rend.*, t. 76. 1873.

—Leçons sur l'histologie du système nerveux, vol. II. París, 1878.

(4) *Vanlair:* De la régénération des nerfs périphériques par le procedé de la suture tubulaire. *Arch. de Biol.*, vol. III, 1882.

—Nouvelles recherches sperimentales sur la régénération des nerfs. *Arch. de Biol.*, 1885.

—Sur la persistence de l'aptitude régénératrice des nerfs. *Bulletin de l'Acad. Royale des Scienc. de Belgique*, tom. 16, 1888.

(5) *Nothafft:* Neue Untersuchungen uber die Verlauf des Degenerations und Regenerationsprozesse am verletzten peripheren Nerven. *These.* Würzburg, 1892.

(6) *Stroebe:* Ueber Degeneration und Regeneration peripherischer Nerven nach Verletzungen. *Arch. f. Psych.* Bd. 25, 1893.

—Experimentelle Untersuchungen ueber Degeneration und Regeneration peripherer Nerven nach Verletzungen. *Beitraye zur pathol. Anat. u. allg. Pathol.* Bd. 13, 1893. Heft. 2.

(7) *E. Ziegler:* Lehrbuch des pathol. Anat. Bnd. I, 1892.

(8) *Nasse:* Ueber die Veränderungen der Nervenfasern nach ihrer Deuschneidung. *Neurol. Centralbl.* 1902, núm. 1.

si esta destrucción del filamento conductor fuera la señal de la emancipación nutritiva de las células de Schwan (1), los núcleos de éstas se engruesan y dividen, rodeándose de espesa capa de protoplasma, insinuado entre los bloques de mielina en descomposición; en fin, al cabo de quince ó veinte días, todo resto de cilindro-eje ha desaparecido, habiéndose transformado el tubo nervioso en un cordón macizo de protoplasma granuloso, provisto de núcleos centrales, descendientes de los de las células de Schwan, y salpicado acá y allá de gotas grasientas en vías de reabsorción, amén de tal cual leucocito emigrador, cuya finalidad parece ser recolectar y conducir al torrente circulatorio todos los detritus del viejo nervio.

Para prepararse á recibir las nuevas fibras emanadas del cabo central y proporcionarles albergue y protección nutritiva, todavía experimentan los tubos del cabo periférico algunas modificaciones, bien estudiadas por Ranvier, Vanlair y Stroebe. Del veinticinco al treinta día, y á veces antes, descartada casi toda la grasa por la acción fagocítica, el tubo viejo sufre una especie de marchitamiento, en cuya virtud el cordón protoplásmico de células de Schwan se adelgaza progresivamente; sus núcleos disminuyen en número y tamaño, tornándose marginales, y se crea al fin un hueco más ó menos amplio, destinado á recibir la nueva fibra nerviosa.

Los tubos jóvenes brotados del cabo central son al principio muy finos y están desprovistos de vaina medular, á semejanza de los conductores embrionarios. Su aparición en el segmento distal es tanto más precoz, cuanto más próximas y ajustadas se hallan las superficies nerviosas seccionadas. Según Ranvier, su presencia puede comprobarse ya desde el veintiocho día, fecha que otros adelantan hasta el doce ó diez y seis (Kolster, etc.); pero su estudio sólo es fácil y hacedero transcurridos dos ó tres meses de la operación, es decir, cuando casi todas ellas ofrecen vaina medular fácilmente coloreable por el ácido ósmico. En su mayoría, tales finísimos conductores yacen, según admitieron Neuman y Eichhorst, Ranvier, Herzt (2) y Vanlair, bajo las vainas de Schwan de los tubos viejos, pudiendo albergarse en cada estuche dos, tres y hasta cinco. Sin embargo, en opinión de estos tres últimos sabios, no faltan conductores residentes fuera de las viejas vainas, en pleno tejido conectivo intersticial. En fase de madurez, cada fibra neoformada del cabo periférico trae consigo su membrana de Schwan, mielina y núcleo, amén del axon sumamente delgado y difícil de percibir. Por lo que hace á los núcleos antiguos del tubo caduco, no parecen ser aprovechados en la formación de

(1) Así designamos, para abreviar, el corpúsculo mesodérmico constitutivo del segmento interanular, y situado, como es sabido, en el centro de éste y bajo la vaina de Schwan.

(2) *Hertz:* Ueber Degeneration und Regeneration durschschnittener Nerven. *Virchows Archiv.* Bd. 46, 1869.

los nuevos conductores: acaso mueren y se reabsorben, empujados por el crecimiento y evolución de las fibras recién llegadas.

Mencionemos ahora los fenómenos acaecidos en el cabo central, según las investigaciones de los autores monogenistas antes citados. No obstante su continuidad con las células nerviosas, este cabo degenera también; pero no en su totalidad al modo del periférico, sino exclusivamente en la proximidad de la lesión traumática. De aquí el nombre de *degeneración inflamatoria ó traumática* con que se designa este proceso para distinguirlo del peculiar del cabo periférico, calificado de *degeneración funcional.*

Sobre la extensión alcanzada por la degeneración del segmento central, discrepan algo los autores. En sentir de Ranvier, el proceso de disociación de la mielina se extiende no más hasta la primera estrangulación del tubo nervioso, á cuyo dictamen se adhieren Korybutt Daszkiewicz (1) y Engelmann (2); Leegaard (3) cree que llegan á comprometerse gravemente tres segmentos interanulares. En fin; Vanlair, Stroebe, Bethe y otros, sostienen que el proceso degenerativo puede extenderse á dos ó más segmentos, alcanzando más ó menos altura, según los tubos nerviosos y las inevitables desigualdades de propagación del proceso inflamatorio.

Por lo demás, esta degeneración consiste también, como en el cabo periférico, en la multiplicación de las células de Schwan, retracción de la mielina y formación de gotas grasientas ulteriormente reabsorbidas. Aparte la desigual extensión, una diferencia fundamental separa ambos procesos degenerativos, central y periférico. Mientras en éste desaparece el cilindro del eje en toda la longitud del segmento aislado de su centro trófico, en aquél consérvase el axon con ligeras mutaciones. Para Ranvier, la porción terminal, ó mejor preterminal de esta expansión, se espesa algo como hipertrofiándose á causa de sobreactividad nutritiva. Mas semejante hinchazón fusiforme, que no ha podido ser confirmada por Vanlair y Neumann, en vez de acusar incremento del proceso asimilativo, representaría para Nothafft mero efecto del abotargamiento del axon embebido en el exudado inflamatorio. Stroebe, en cambio, la dibuja bajo la forma de excrecencia terminal más ó menos prolongada y festoneada. De todos modos, dichos cambios, acaso inconstantes, serían fugaces, desvaneciéndose ó minorándose mucho desde el quince al veinte día, tiempo en que se inicia la génesis de las nuevas fibras nerviosas.

Las fibras neoformadas, desprovistas de vaina de mielina, constituyen,

(1) *Korybutt-Daszkiewicz*: Ueber die Degeneration und Regeneration der markhaltigen Nerven nach traumatischen Läsionen. *These.* Strassburg, 1878.
(2) *Engelmann:* Degeneration der Nervenfasern; *Pfluger's. Archiv. Physiol.*, 1876. Bd. 13.
(3) *Leegaard*: Ueber die Entartungsreaktion. *Deusch. Arch. f. Klin. med.* Bd. 26, 1880.

según dejamos dicho, la continuación de los tubos preexistentes del cabo central. En ningún caso, semejantes conductores aparecen discontinuos e independientes de los de este cabo, conclusión sobre la cual, y en refutación de la teoría poligenista, han insistido mucho Ranvier, Vanlair, y muy particularmente Stroebe.

De acuerdo en lo principal, esto es, en la continuidad de los tubos jóvenes con los viejos, discrepan algo los neuropatólogos sobre los detalles del origen. Creía Waller que cada viejo conductor engendraba, en virtud de crecimiento centrífugo, la nueva fibra, opinión poco compartida por los monogenistas, y que, sin embargo, constituye hecho evidente (aunque no único como mecanismo genésico), según demostraremos más adelante. Hoy, el sentir más general es que las fibras nuevas representan el brote múltiple, terminal ó colateral del axon preexistente.

El puente de unión de las nuevas fibras con la vieja, yace en la última estrangulación de la mielina, desde la cual, el joven conductor, fino y medulado, marcharía hacia la cicatriz dicotomizándose varias veces y generando un haz. Para Vanlair, el axon, cubierto aun por la mielina espesada, engendraría, por una suerte de hendimiento longitudinal, un paquete de hebras finas sucesivamente provistas de más recia vaina medular. En cambio, Stroebe, Büngner y otros hacen brotar el tubo joven, no del cabo del antiguo, sino de estrangulaciones más alejadas, generalmente de la segunda, por donde el conductor recién formado representaría una colateral del axon progenitor. Sin embargo, Stroebe admite también la simple continuación de las fibras, así como la división terminal. Las dicotomías, de las fibras hijas, continúanse á lo largo de la cicatriz y aun dentro del cabo periférico (Ranvier-Vanlair), pudiendo, por consiguiente, cada conductor originario producir hasta 40 fibras hijas (Ranvier).

En fin, para concluir con la exposición de la doctrina clásica ó de la continuidad, añadamos todavía que aun en los casos en que la unión se apresuró por sutura, los cabos nerviosos aparecen constantemente separados mediante una trama fibrosa ó cicatricial, tanto más rica en células conectivas embrionarias y leucocitos, cuanto más próximo el examen á la fecha de la lesión. Esta cicatriz hállase recorrida por infinidad de hacecillos nerviosos sueltos, amedulados en su mayoría (según el tiempo transcurrido), dispuestos en plexo complicado y separados por islotes de elementos conectivos. Individualizado por una membrana endotelial homóloga de la llamada *cubierta de Henle* de los tubos y fascículos nerviosos sueltos, cada manojo intracicatricial contiene caudal variable de tubos finos y gruesos, los más, desprovistos de mielina. Tan tardío suele ser el forro medular que, aun transcurridos setenta días de la operación, dominan las fibras de Remak (Ranvier); sólo á los cien días ocurre lo contrario. Ocioso es decir que los citados

conductores cruzan toda la cicatriz, y una vez llegados á la frontera del cabo periférico, penetran en los viejos estuches de éste, *neurotizándolos*, según la gráfica expresión de Vanlair, y estableciéndose la continuidad entre el segmento central y las terminaciones nerviosas sensitivas y motrices. En este largo y laborioso éxodo una gran parte de las fibras se extravían ó caminan retrógradas, de lo que resulta que sólo un exiguo contingente (enriquecido ulteriormente por divisiones fibrilares) alcanza su destino (Vanlair).

Las ideas que acabamos de exponer, apoyadas en numerosas, exactas y concordantes observaciones, han reinado en medicina casi sin autorizada contradicción durante más de treinta años. Todos descansábamos en la doctrina de los centros tróficos, porque todos la reputábamos sólida y definitivamente constituída. Las simpatías casi unánimes que granjeó fueron debidas, tanto á la simplicidad y unidad de su contenido, como á la perfección y claridad con que explica el conjunto de los hechos fisiológicos y anatomopatológicos. Cual ocurre á las hipótesis lógicas y bien cimentadas, en su largo reinado ha recibido brillantes confirmaciones de los diversos campos de la ciencia. Entre las cuales no fué la menos elocuente y decisiva la aportada por His, nosotros, v. Lenhossek, v. Kölliker, Retzius, etc., al descubrir que, durante las primeras fases del desarrollo del eje espinal, el cilindro-eje de los nervios se produce por crecimiento amiboide y ramificación extracentral de la expansión primordial del neuroblasto ó corpúsculo nervioso rudimentario. Cierto que el axon joven, una vez perdido en las masas mesodérmicas, se acompaña de corpúsculos conectivos; mas estos elementos mesodérmicos, ajenos en absoluto al proceso de formación y crecimiento de aquél, limítanse á protegerlo y rodearlo, fabricándole una túnica aisladora y nutriz. Precisamente á causa de su naturaleza mesodérmica y discontinuidad anatómico-trófica con el axon conductor, compréndese fácilmente por qué, tras la interrupción violenta de un nervio, las células de Schwan retroceden rápidamente al estado embrionario, emancipándose del freno impuesto quizás á su ingénita tendencia proliferativa por alguna substancia moderadora originaria del axon.

Acabamos de aludir al señorío ejercido en los dominios de la neurología y neuropatología por la hipótesis de la continuidad, concepción íntimamente ligada, según hicimos notar, con la doctrina neuronal establecida por His en el terreno histogénico, y por Forel y nosotros en el histológico. Mas hay que convenir en que, á pesar de sus excelencias, la solución monogenética no allegó nunca la unanimidad de los sufragios, particularmente entre los fisiólogos, es decir, entre un grupo de investigadores, hábiles y eméritos ciertamente en su disciplina especial, pero—preciso es decirlo—poco familiarizados, á causa del particularismo impuesto por la división del trabajo, con la severidad y rigor de las observaciones micrográficas y los secretos de la téc-

nica histológica. Fisiólogos al par que heterodoxos en la cuestión doctrinal á que aludimos, fueron entre los antiguos Phylipeaux y Vulpian y Schiff, y fisiólogo es también entre los modernos Alfred Bethe, el brioso y convencido mantenedor del poligenismo, quien, por extraña inconsecuencia, profesa en embriogenia y neuropatología la teoría de la *discontinuidad*, y la de la *continuidad por redes intersticiales interneuronales* en anatomía normal de los centros. Aun podría añadirse que, conforme veremos luego, al orden fisiológico pertenecen los principales argumentos invocados por los disidentes. He aquí los hechos y apreciaciones de esta escuela rival, de cada día más absorbente y poderosa, según la boga que alcanza y los corifeos que á su ardorosa defensa se consagran.

Impresionado Schiff (1) por la rapidez con que se restablece la actividad funcional en los nervios interrumpidos cuando se suturan inmediatamente sus fragmentos, intentó probar, contra Waller, que los axones separados de su centro trófico no se destruyen, subsistiendo indefinidamente en el cabo periférico y pudiéndose unir directamente con los del central sin preceder proceso regenerativo propiamente dicho. La degeneración y regeneración recaerían exclusivamente en la vaina medular.

Este dictamen, basado en observaciones insuficientes y erróneas, ha sido abandonado hasta por los secuaces de la teoría poligenista, toda vez que el más somero análisis anatómico del segmento distal basta para persuadir que, desde los seis á diez días después de la sección, los axones se destruyen y desaparecen, tanto en los nervios suturados y coaptados, como en los macroscópicamente discontinuos y con antelación dislocados.

No se atrevió, sin embargo, Schiff á rechazar en absoluto la influencia trófica del cabo central; toda vez que es un hecho notorio la aceleración del proceso regenerativo cuando ambos segmentos se aproximan, así como la definitiva inhabilitación funcional en el contrario caso. Mas en vez de confesar sencillamente el postulado monogenista, entrañado en los datos fisiológicos, prefirió suponer que, cuando no es posible la cicatrización *per primam*, las nuevas fibras provienen del alineamiento y fusión ulteriores de los núcleos de los corpúsculos conjuntivos de la cicatriz internerviosa. Parecida opinión profesa Herzen, discípulo del fisiólogo de Lausana.

Después de Schiff, intentaron batir en brecha la doctrina walleriana Phylipeaux y Vulpian (2), apoyándose en los resultados de experimentos ana-

(1) *Schiff. M.*: Ueber die Regeneration der Nerven von C. Bruch. Archiv d. Vereins f. gemeischaftl. Arbeiten Bd. 2.
—*Zeitschrif. f. wiss.*: Zool. Bd. 7, 1856.
—*Gaz. hebdom.* 1860 (Remarques sur les esperiences de Mrs. Philippauxe et Vulpian).

(2) *Phylipeaux et Vulpian*: Recherches experimentales sur la régénération des nerfs separes des centres nerveux.—*Mem. de la Societé de biol.*, 1859.

tomopatalógicos en los mamíferos y aves de pocos días (perros, pollos, conejos de Indias). Comenzaron dichos fisiólogos por resecar en un animal joven grandes trozos de nervio ciático, mediano, etc., y cuando meses después ponían el cabo periférico al descubierto, hallábanlo completamente regenerado, aunque separado anatómicamente del central. Excitado eléctricamente dicho segmento distal, provocaba contracciones en los músculos de su distrito motor, sin acompañamiento de reacciones sensitivas. En fin, seccionado nuevamente el cabo periférico, al parecer regenerado, volvía á degenerar la porción distal ó terminal de éste. De cuyas experiencias, en vez de concluir, como parece natural, invocando la existencia de algún vínculo anatómico, macroscópicamente invisible, entre ambos segmentos y revelable quizá á favor de un escrupuloso y concienzudo análisis micrográfico, supusieron dichos sabios que los tubos nerviosos gozan de la virtud de regenerarse sin el concurso de las células nerviosas de origen. Y reproduciendo en su esencia la doctrina de Schiff y aplicándola á la regeneración de los nervios adultos, admitieron que, cuando el cabo periférico restaura su fisiologismo, ello no depende del crecimiento y penetración de los axones centrales en el segmento distal, sino del fenómeno contrario, es decir, de la conservación y estiramiento centrípeto de los tubos del cabo periférico, los cuales vendrían á anastomosarse con los del segmento proximal ú otros nervios normales circunvecinos. Semejante proceso, lento y premioso en los mamíferos adultos, se desarrollaría mucho más rápidamente en los recién nacidos ó de pocos días, á causa de la notable pujanza de sus cambios químico-nutritivos.

En vano fueron refutadas las conclusiones de Vulpian por Ranvier, Vanlair, Kolster (1), Stroebe, etc. El fisiólogo francés se mantuvo fiel á su doctrina, que ha servido, según veremos luego, de base, en modernos tiempos, al principal mantenedor del poligenismo. Confesemos que no todo son errores de observación ó de interpretación en los adversarios de la teoría walleriana: hay fenómenos histo-patológicos positivos que les dan, aparentemente al menos, la razón. Conócese, en el proceso degenerativo de los nervios interrumpidos, un hecho que ha sido siempre, y sobre todo en estos últimos años, ocasión de dudas y pretexto de reparos contra la tesis de la continuidad. Aludimos al acto, fácilmente confirmable, de hipernutrición y multiplicación de las células de Schwan, tanto del cabo central como del periférico, durante el proceso de ruina y reabsorción del axon y mielina. La observación de estos hechos, junto con la existencia de estrías ó rayas longitudinales en los cordones protoplásmicos formados por dichas células en

(1) *Kolater*: Zur Kenntnis der Regeneration durschnitteten Nerven. *Arch. t. mikros. Anat.* Bd. 12, 1893.

los tubos caducos, ha sugerido á varios histólogos y fisiólogos el pensamiento de que los referidos fenómenos formativos no pueden encaminarse á otro propósito que á la producción descontinua, según juzgaba Schiff, de las fibras nerviosas. Los más autorizados y modernos corifeos de esta doctrina son: Büngner, Wietting, Ballance y Stewart, Bethe, Levi, V. Gehuchten, etc.

He aquí los hechos y argumentos más esenciales invocados por los poligenistas, entre los cuales no faltan sabios que profesan opiniones poco distantes del monogenismo:

Ya Lents (1) y Hyelt (2) descubrieron en 1861 la división de las células de Schwan del cabo periférico, atribuyendo á éstas la génesis de las fibras neoformadas. Pero fué, sobre todo, Büngner (3) quien estudió minuciosamente el fenómeno mitósico y todas las fases de la supuesta transición entre las citadas células y la diferenciación de los tubos nerviosos. En sentir de este sabio, las fibras neoformadas pasarían por los siguientes estados: En virtud de su multiplicación mitósica y crecimiento protoplásmico, las células de Schwan engendran, juntando sus cabos, cordones ó bandas longitudinales (*Zellbänder*) que rellenan en gran parte la vieja vaina perimedular; luego los núcleos, al principio centrales, se ladean hasta tornarse marginales, abandonando la zona axial, donde aparece una substancia estriada en sentido longitudinal; en fin, á expensas de esta materia fibrilar se diferencia el axon, mientras que en torno de ella, y por debajo de los núcleos excéntricos, surgiría la mielina. Semejante evolución se acelera cerca de la cicatriz, según había ya notado Schiff, explicándose el hecho por la influencia excitadora ó trófica del cabo central.

También este cabo sería asiento del mismo proceso regenerativo. El protoplasma envolvente de los núcleos de los tubos preexistentes aumenta, produciéndose, según el mecanismo antes indicado, las series celulares y las bandas protoplásmicas, en cuyo interior surgirían, por diferenciación y sin continuidad con los axones viejos, los nuevos cilindros-ejes. Estos hállanse ya formados desde la tercera semana. Ulteriormente decrece gradualmente el protoplasma germinal, que con el núcleo, adopta una posición lateralizada bajo la vieja vaina de Schwan.

Poco después de las observaciones de Büngner aparecieron las de Huber (4), en gran parte confirmatorias. Sostiene este autor que la citada neo-

(1) *Lents*: De nervorun dissectorum commutationibus ac regeneratione. *Inaug. Diss.* Berlín, 1855.
(2) *Hyelt (O.)*: Om nervernas regeneration. Helsongfors, 1859.
(3) *Büngner*: Ueber die Regeneration und Degenerationvörgänge am Nerven nach Verletzungen. *Beitr. zur. pathol. Anat. u. allg. Pathol.* Bd. 10, 1891. H. 4.
(4) *Huber*: Ueber dar Verhalten der Kerne der Schwanschen Scheide bei Nervendegeneration. *Arch. f. mikros. Anat.* Bd. 40, 1892.

formación discontinua se opera, aunque los cabos del nervio permanezcan separados y sea, por tanto, imposible el restablecimiento de su continuidad anatomo-fisiológica. En su opinión, la perfecta reparación funcional exige la íntima unión de los segmentos nerviosos y acaso la penetración de las fibras del central en el periférico, conclusión indecisa que pugna con el concepto poligenista.

A la defensa de la teoría walleriana ó de la continuidad, gravemente comprometida por los ataques de Büngner, acudieron histólogos de nota, entre ellos Nothafft (1), y sobre todo (2) Stroebe (1893 á 1895), que hizo un excelente análisis del proceso degenerativo y regenerativo, echando mano de todos los recursos técnicos de la época. Examinando las famosas cadenas celulares y bandas protoplásmicas á que tanta importancia concedía Büngner, se cercioró de que ninguna relación de continuidad ofrecen con las viejas y nuevas fibras nerviosas. En su sentir, militan asimismo en contra de la hipótesis poligenista los siguientes hechos: *a*, á menudo, tanto en el segmento proximal como en el distal, las fibras neoformadas aparecen al principio entre los tubos viejos de Schwan, es decir, fuera de los susodichos cordones protoplásmicos; *b*, la estriación longitudinal de estos cordones, indicio seguro para Büngner de su carácter axónico, falta con frecuencia, mostrándose también en corpúsculos genuinamente conjuntivos; *c*, en fin, trozos de nervio ciático abandonados bajo la piel, no se regeneran jamás, y cuando un cordón nervioso se parte en tres trozos, los fenómenos regenerativos se inician siempre en el central. Concluye de tales observaciones que las células de Schwan no son neuroblastos, sino elementos mesodérmicos cuyo proceso de irritación nutritiva y formativa, consecutivo á la lesión nerviosa, representa un acto trivial y fugaz. Por lo demás, las observaciones de Stroebe tuvieron lugar en condiciones de sencillez experimental inmejorable. Convencido este sabio de que la herida nerviosa é inflamación subsiguiente complica demasiado los fenómenos, escogió como objeto de estudio los nervios de la oreja del conejo, en quienes provocaba la degeneración walleriana, sometiéndolos durante unos minutos á la influencia de la compresión. En tales circunstancias, la cicatriz intermediaria resulta brevísima, y fácil y cómoda la persecución de las fibras nuevas hasta el interior del cabo periférico. Y el método empleado, sin ser ideal (coloración por el azul de anilina), deja muy atrás en fuerza reveladora á los empleados por Büngner y demás poligenistas.

En cuanto á P. Ziegler (3), después de confirmar los hechos aducidos por Stroebe, adopta una posición intermedia entre ambas doctrinas, toda vez

(1) *Nothafft: Loc. cit.*
(2) *Stroebe: Loc. cit.* y *Centralblatt. f. algemeine pathol. u. pathol. Anatomie.* Bd. 6, 1895.
(3) *P. Ziegler: Arch. f. Klin. Chir.* Bd. 51. 1896.

que, si reconoce que la regeneración parte siempre del cabo central, cae en el error poligenista al atribuir la génesis de las nuevas fibras á la transformación y diferenciación de las células de Schwan de este segmento.

Más resueltamente antiwalleriano Wieting (1), admite como Büngner la transformación en fibras nerviosas de las células de Schwan, pero añadiendo que estos corpúsculos constituyen no más el material bruto de los nuevos conductores, que sólo adquieren capacidad transmisora merced á una excitación originada en el cabo central. Los axones recién engendrados en la periferia avanzarían al través de la cicatriz, fusionándose con los del segmento proximal.

Parecido dictamen defienden Galeotti y Levi (2), para quienes las células de Schwan serían verdaderos neuroblastos. Sus observaciones, interesantes bajo otros aspectos, han recaído en la cola del lagarto.

Así las cosas, ante el silencio ó la excesiva confianza de los monogenistas, aparecen en escena los fisiólogos Monckeberg (3) y Bethe (4), proclamando, con tanta viveza como ingenio, la teoría poligenésica de Schiff, Vulpian y Büngner y enderezando de preferencia sus argumentos contra la doctrina neuronal, á la que atribuyen una responsabilidad indirecta en el pretendido error monogenista.

Asociado á Monckeberg, comenzó Bethe sus investigaciones reproduciendo los experimentos de Phylipeaux y Vulpian, esto es, resecando en mamíferos de pocos días trozos de nervio ciático y disponiendo los cabos de suerte que toda reunión y, por tanto, todo restablecimiento de la continuidad fisiológica fuera imposible. La preferencia acordada á los animales jóvenes obedece á la mayor celeridad en éstos del proceso regenerativo y, por ende, á la mayor facilidad del estudio. Tan pujante capacidad vegetativa de los mamíferos juveniles, se mantendría hasta los cuatro meses.

A fin de estorbar la unión de ambos cabos nerviosos, eliminando toda influencia trófica del segmento central, se vale Bethe de diversos expedientes: rompe unas veces el ciático á su salida de la pelvis y repliega el cabo distal cortado en el hueco poplíteo; sujeta, otras, el segmento superior á los músculos de la nalga, resecando ó replegando el periférico; á veces, corta las

(1) *Wieting*: Zuz Frage der Regeneration der peripherischen Nerven. *Beitrage z. pathol. Anat. u. allg. Pathol.* Bd. 23, 1898.

(2) *Galeotti y Levi:* Ueber die Neubildung der nervösen Elemente in den niedeverzeugten Muskelgewebe. *Beitr. z. pathol. v. allg. Pathol.* Bd. 17, 1895.

(3) *Monckeberg u. Bethe:* Die Regeneration der markhaltigen Nerven, etc. *Arch. f. mikros. Anat.* Bd. 54, 1899.

(4) *Bethe* (*A.*): Ueber die Regeneration peripherischen Nerven 26. *Wanderv*ers. *des Sudwestdeutsch. Neurol. etc,, in Baden-Baden, ann* 8, n. 9. Juni, 1901. —*Arch. f. Psych.* Bd. 34, 1901.

—Zur Frage von den autogenen Nervenregeneration. *Neurol. Centralbl.* Bd 22, 1903.

– Allgemeine Anatomie u. Physiol. des Nervensystems, Leipzig, 1903

raíces nerviosas y extirpa los ganglios raquídeos del citado nervio; en fin, más á menudo secciona el nervio en el muslo, deja en su sitio el extremo distal, mientras que introduce y sutura el otro cabo en el espesor de un músculo. Con semejantes precauciones juzgan Bethe y Monckeberg haber descartado en absoluto la posible objeción de que las nuevas fibras del cabo periférico emanen del central por vía de crecimiento; pero esta seguridad es, conforme veremos más adelante, pura ilusión.

Trabajando en las referidas condiciones, declaran dichos sabios que en un cierto número de casos (no en todos, limitación muy significativa), el examen macro-microscópico de la cicatriz reveló interrupción absoluta de los segmentos, al mismo tiempo que una regeneración más ó menos avanzada del periférico, como lo patentizó el hecho de su excitabilidad fisiológica. Estas observaciones, así como la comprobación de todas las fases intermedias entre las células de Schwan y los tubos nerviosos jóvenes, fases ya señaladas por Büngner, cendujéronle á suponer, á semejanza de éste, que los nervios separados radical y difinitivamente de su centro trófico, son capaces de autoregenerarse. Cada axon, pues, representaría la obra común de muchas células de Schwan, en cuyo protoplasma arribado á madurez se diferenciarían las neurofibrillas, signo positivo de la aparición de la conductibilidad nerviosa.

Funda Bethe tan radical poligenismo, más que sobre observaciones histológicas prolijas, en los resultados de las experiencias fisiológicas. Así, cuando en cualquiera de los casos de sección nerviosa citados, se excita eléctricamente el cabo periférico autoregenerado, el animal, insensible al dolor (indicio de incomunicación sensitiva), mueve los músculos de la pierna y pie, mientras que no se obtienen contracciones musculares si el segmento estimulado es el central. Las excepciones de esta regla interprétalas Bethe suponiendo que, á pesar de sus precauciones, hánse creado comunicaciones eventuales entre los dos cabos.

Entre las experiencias consignadas en las tablas que acompañan el trabajo de Bethe, hay una á que este sabio concede mucho valor. Trátase de la operación efectuada en un perro de siete semanas, á quien se cortaron ambos ciáticos, que se fijaron sólidamente en los musculos de la nalga. Transcurridos tres meses, pusiéronse al descubierto los cabos periféricos, que se mostraron autoregenerados. Excitado el izquierdo, provocó contracciones en su distrito muscular; el derecho se mostró menos estimulable. Cortado nuevamente éste por debajo de la sección primitiva, reconocióse días después, al practicar la autopsia, que el nuevo segmento periférico había degenerado otra vez, mientras que el trozo inmediato á la lesión se mantuvo incólume, es decir, autoregenerado. De cuyo hecho y otros semejantes saca la sorprendente conclusión de que la degeneración tras la sección de los nervios no

deriva de su interrupción con los centros tróficos, puesto que en el caso actual el segmento degenerado enlazaba solamente con el trozo intermediario terminado libremente en la cicatriz.

Nada habría que objetar á esta aserción de Bethe si el lector abrigara la seguridad de que el fisiólogo de Strasburgo había procedido á un atento y escrúpuloso examen histológico de toda la región intermediaria á los cabos central y periférico. Pero hay hartos indicios de que semejante análisis fué muy somero y llevado á cabo con métodos infieles é insuficientes. Esta desconfianza en la técnica de Bethe nos parece tanto más legítima, cuanto que, en circunstancias experimentales análogas, diversos autores, Ranvier, Vanlair, Stroebe (y nosotros mismos), han hallado constantemente, entre ambos segmentos, largos rastros de tubos neoformados. Por donde la segunda degeneración del segmento germinal ocurrida en el caso de Bethe, se explica llanísimamente dentro de la doctrina monogenista, suponiendo que antes de seccionar nuevamente el segmento periférico, hallábase éste invadido ya por tubos nerviosos emanados del cabo central.

Análogos reparos pueden oponerse á las conclusiones sacadas de otras experiencias de dicho sabio, en las cuales, aun admitiendo (como en el perro á quien se cortaron las raíces anteriores) que el cabo central terminara libremente lejos del periférico, no cabe excluir en absoluto la llegada al segmento distal de fibras nacidas en otras raíces medulares ó en vecinos nervios musculares.

He aquí las fases recorridas, según dicho sabio, por las fibras nerviosas regeneradas: *a*, células de Schwan dispuestas en cordones ó cintas por fusión de su protoplasma; *b*, diferenciación de una capa cortical granulosa y otra central, estriadas á lo largo; *c*, producción de neurofibrillas conductrices cerca de los núcleos; *d*, fusión de los tramos discontinuos de neurofibrillas en axon continuo; y *e*, aparición en la vecindad nuclear del forro melínico extendido progresivamente hasta las estrangulaciones de Ranvier.

Uno de los hechos mejor explicados por la doctrina de la continuidad, es la irregularidad en punto á número, tiempo de aparición y modo de repartición de las fibras neoformadas del cabo periférico. Habiendo éstas de cruzar un largo territorio cicatricial sembrado de obstáculos, natural es que buena parte de ellas se retarden ó extravíen, con que la neurotización del segmento distal, resulta, según demostró Vanlair, más ó menos tardía é incompleta. Empero Bethe, que ha comprobado estas irregularidades, no acierta á explicarlas sino admitiendo que muchos cordones de células de Schwan son insusceptibles de generar fibras nerviosas; en su sentir, algunas de ellas no sobrepasan jamás las fases primitivas. Esta diversa aptitud formativa, variable en cada caso, daría cuenta de las grandes diferencias tocantes á la capacidad de conducción del cabo periférico. Pero hay más: afirma dicho sabio

que las fibras neoformadas del segmento distal, huérfanas de la acción trófica ejercida por el cabo central, están condenadas irremisiblemente á perecer. De suerte que la tan decantada autoregeneración del cabo distal en los casos de dislocación de fragmentos, representa un proceso inútil, puesto que no es capaz de restablecer la continuidad del cordón nervioso interrumpido. Semejante aserción, á todas luces excesiva, y que nuestra experiencia personal no comprueba, constituye en el fondo un reconocimiento tácito de la doctrina monogenista. Verosímilmente, al encontrarse Bethe (en experiencias de graves dislocaciones nerviosas) con que la inmensa mayoría de los estuches viejos del segmento distal carecían, meses después de la operación, de fibras nuevas, se ha visto impelido, por excesiva devoción á las ideas de Vulpian y Büngner, á tomar equivocadamente tubos caducos donde jamás se inició el proceso regenerativo (ó mejor dicho, donde jamás penetraron fibras nuevas) por conductores nuevos en vías de retrogradación. El único remedio capaz de evitar semejante destrucción de los tubos neoformados consistiría en aproximar el segmento periférico al central, á fin de que éste pudiera ejercer á breve distancia esa acción excitadora de que ya hablaron Büngner y Wieting. Tan activa es esta influencia trófica, que no vacila el fisiólogo de Strasburgo en formular la siguiente proposición, capaz de regocijar á los partidarios del monogenismo, ya que parece confesión implícita de la *neurotización* en el sentido de Vanlair: «la capacidad de regeneración de un segmento nervioso, es tanto más enérgica, cuanto más cerca yace de los correspondientes centros nerviosos».

Las citadas experiencias, tan concluyentes, según Bethe, para la tesis de la autoregeneración cuando se realizan en animales jóvenes, fracasan por completo en los adultos. Cuando en un perro ó conejo adulto se corta un nervio é impide la unión de los fragmentos, compruébase al principio que las células de Schwan del cabo periférico han comenzado el proceso regenerativo; pero transcurridas las primeras fases del movimiento restaurador, éste se suspende sin que lleguen á formarse las nuevas fibras. Importa consignar que tales fracasos, achacables, en opinión de Bethe, á la debilidad de las células de Schwan del cabo periférico, no concuerdan exactamente con los obtenidos en los animales adultos por otros observadores, singularmente por Vanlair, Howel y Huber, quienes han sorprendido la formación de fibras meduladas en dicho segmento.

Finalmente, el tantas veces citado sabio, para acabar de desautorizar la doctrina walleriana de los centros tróficos, ha practicado experimentos encaminados á demostrar que no hay, según indicó ya Brown-Sequard, diferencia alguna entre la degeneración del cabo central ó *traumática* y la del periférico ó *funcional*. Ambas serían traumáticas y ajenas por completo al hecho de la conservación ó abolición de la conducción nerviosa. Así en la rana—dice—pue-

de provocarse la degeneración de la mielina por compresión nerviosa, sin que sea abolida la capacidad de conducción (no consigna si en esta especie de degeneración se altera también el axon); al revés, haciendo actuar sobre un nervio vapores de amoníaco, se suspende la actividad conductiva, manteniéndose incólume la mielina. Con cuyos experimentos pretende probar que el proceso degenerativo del nervio no se asocia necesariamente á la suspensión de la actividad funcional, dependiendo de otras condiciones. Olvida explicarnos, sin embargo, Bethe, por qué el cabo periférico de un nervio interrumpido degenera en su totalidad (mielina y axon) hasta las terminaciones nerviosas, en tanto que el central degenera solamente cerca de la herida y conserva perfectamente sus axones.

Tan singulares conclusiones, en pugna con los hechos anatomo-patológicos establecidos por Ranvier, Vanlair, Kolster, E. Ziegler y otros, no podían menos de suscitar viva oposición entre los representantes actuales del monogenismo, de cuyas filas se han retirado, por desgracia, jubilados por la muerte ó la senectud, His y Ranvier, sus más ilustres campeones. Adelantóse, primeramente, á refutarlas Münzer (1), quien, después de ejecutar experimentos de sección nerviosa en el conejo joven, puso de manifiesto que las fibras neoformadas del segmento periférico emanan del neuroma ó tejido nervioso de la cicatriz, á su vez enlazado con fibras centrales y acaso con nerviecitos vecinos musculares. A parecidas conclusiones han llegado Langley y Anderson (2), haciendo notar que, si ultimada la regeneración, se corta la cicatriz intermedia portadora de los tubos de unión, vuelve el segmento periférico á degenerar, señal inequívoca de que sus fibras provienen del segmento proximal. Parecida doctrina proclaman Haliburton y Mott (3).

Por su parte Lugaro (4) no ha logrado sorprender señal alguna de autoregeneración en animales jóvenes cuando, en vez de seccionar el nervio ciático en el muslo, se cortan las raíces de la medula lumbar. En su sentir, las fibras nerviosas del cabo periférico, observadas por Bethe, se producen por estiramiento y emigración de los tubos preexistentes del cabo central. Y en los casos en que no se establece reunión entre ambos segmentos, y la excitación del periférico determina contracciones musculares, ello sería debido á la penetración en éste de fibras colaterales nacidas en nerviecitos vecinos y atraídas verosímilmente por la acción de materias quimiotácticas elaboradas en el mencionado segmento distal.

(1) *Münzer:* Giebt es eine autogenetische Regeneration des Nervenfaesern? *Neurol. Centralbl.* 1902.

(2) *Langley y Anderson:* Observations on the Regeneration of Nerven fibres. *Proceedings of the Physiol. Society.* Dec. 13, 1902.

(3) *Haliburton y Mott:* Regeneration of Nerves. *Rep. of the Brit. Assoc. for the Advance Sciences.* Sect. 1. Belfast, 1902.

(4) *Lugaro: Riv. di patol. nerv. e mentale,* 1904.

No proviniendo en casos tan excepcionales los axones del cabo central, natural es que la excitación eléctrica de éste no provoque sacudidas en los músculos de la pierna.

Del mismo parecer es Segale (1), el cual establece distinción entre compensación y regeneración, procesos habitualmente asociados en los casos de restauración funcional de los nervios interrumpidos. La compensación corre á cargo de los nervios y músculos sanos del miembro cuyo cordón nervioso se cortó; mientras que la regeneración consiste en el paso, á través de la cicatriz, de axones destinados á juntar ambos cabos. Como Langley y Anderson, Segale comprueba la reproducción de la parálisis seccionando la cicatriz. En los casos en que los axones del segmento central hallan en su camino grandes obstáculos, fórmanse vías colaterales, cuyos axones describen grandes revueltas, extraviándose á menudo y alcanzando sólo en parte el cabo periférico.

Parecía la partida enteramente ganada por los partidarios de la doctrina clásica, cuando un observador del mérito de V. Gehuchten (2), anuncia, como fruto de recientes experimentos, conclusiones análogas de las defendidas por el fisiólogo de Strasburgo. Las experiencias del anatómico de Lovaina, semejantes á las de Vulpian, Schiff y Bethe, consisten en arrancar en perros de pocos días el nervio ciático á su emergencia de la pelvis, y replegar el cabo periférico libre en el hueco poplíteo. Conservado el animal varios meses, púsose el nervio al descubierto, advirtiéndose que la excitación del segmento distal provoca contracciones en los músculos de la pierna y pie, al paso que la estimulación eléctrica del central no produjo efecto alguno. De donde infiere Van Gehuchten la legitimidad de la doctrina de Vulpian, Büngner y Bethe sobre la autoregeneración del cabo periférico.

No consideramos definitiva esta convicción del neurólogo belga. Hasta ahora este sabio no ha publicado todavía el examen micrográfico de la región intermediaria ó cicatricial del nervio regenerado; y pudiera muy bien ocurrir que si, según es de esperar de la habilidad y pericia técnica del anatómico de Lovaina, efectúa un minucioso análisis histológico del caso, sus ideas no tardarán en modificarse. Por lo demás, van Gehuchten no descubre en las experiencias de Bethe ningún serio reparo contra la doctrina neuronal, basada en hechos anatómicos inatacables. A juicio de aquel autor, no hay para qué modificar el concepto actual sobre el modo de conexión de las células nerviosas, sino la idea que nos habíamos formado del mecanismo histogénico de los cilindros-ejes.

En fin, confirmaciones más ó menos completas de la doctrina de Bethe,

(1) *Segale:* Ueber die Nervenregeneration. Génova, 1903.
(2) *Van Gehuchten:* Considerations sur la structure interne des cellules nerveuses &. *Le Neuraxe.* Vol. VI. fasc. 1, 1904.

han publicado también: Ballance y Stewart (1), quienes explican la unión de los dos cabos nerviosos por la emigración hacia la cicatriz de células del neurilema, capaces de transformarse en axones; A. Modena (2), que, en recientísimo trabajo, cree haber demostrado la formación discontinua de las neurofibrillas dentro de las células de Schwan del cabo periférico (*Bandzellen* de Büngner), sirviéndose al efecto del método de Cox, también usado por Ballance; Fleming (3), que ha estudiado la regeneración en los nervios del conejo, y, en fin, Durante (4), que pretende probar el hecho de la autoregeneración hasta en el hombre.

Según se desprende del resumen histórico que precede, el problema del mecanismo histológico de la regeneración nerviosa dista mucho de hallarse definitivamente esclarecido, puesto que las dos escuelas contendientes, y muy singularmente la monogenista, alegan observaciones y argumentos de gran valor.

¿Cómo es—se dirá—que tratándose de un problema relativamente abordable, y á cuya solución se han consagrado desde hace cincuenta años ilustres observadores, no se haya llegado todavía á una doctrina unánimemente aceptada? Si la verdad está, según mil indicios revelan, en la concepción monogenista, ¿cuál es la causa de que reputados anatomo-patólogos y fisiólogos la rechacen?

Dejando á un lado móviles de orden psicológico, harto pujantes por desgracia, tales como el febril afán de novedad, la sugestión de teorías á la moda y otros resortes absolutamente extraños al honrado y sereno culto á la verdad, fuerza es convenir que, en la cuestión debatida, los principales motivos del desacuerdo son dos: subjetivo el uno, objetivo el otro. Es el primero la abusiva generalización á los dominios patológicos de conjeturas y teorías aventuradísimas, pertenecientes á otras esferas de la ciencia (estructura y conexiones de las células nerviosas, génesis de los tubos nerviosos en el embrión, etc.). Consiste el segundo en la insuficiencia de los métodos técnicos actuales, impotentes para presentar los hechos morfológicos con una claridad suficiente á sujetar el vuelo de la fantasía y excluir todo disentimiento de opinión.

Los procederes demostrativos de la génesis, marcha y evolución de los

(1) *Ballance u. Stewart.* Le processus de réunion des nerfs. *Travaux de neurologie chirurgicale.* Bd. 6, núm. 314. Dec. 1901. *Revue neurologique*, 1902.

(2) *A. Modena*: Die Degeneration und Regeneration des peripheren Nerven nach Läsion desselber. *Arbeiten aus dem Neurol. Institut.* her. ausgeb. v. Prof. H. Obersteiner. Bd. XII, 1905.

(3) *Fleming:* La théorie périphérique de la régénération des nerfs et la neurite périphérique. *Scottisch medical Journal*, 1902.

(4) *Durante:* A propos de la théorie du Neurone. *Revue Neurologique*, 1904.

axones, parte principal de los conductores nerviosos son, en efecto, muy precarios. Sólo el talento de un Waller ó de un Ranvier, han podido suplir deficiencias metodológicas que han extraviado á no pocos histólogos modernos de relevante mérito. Ocioso es recordar que los métodos de la disociación y el de los cortes en preparaciones impregnadas por el ácido ósmico, revelan solamente con limpieza las viejas fibras meduladas. En cuanto á los procederes comunes, muy usados por los jóvenes observadores, y consistentes en teñir por las anilinas básicas ó ácidas secciones fijadas por el sublimado, las mezclas osmio crómicas, el formol, etc., no son capaces de revelar distintamente otra cosa que las sartas ó cordones de células de Schwan, dentro de los cuales, sólo muy vagamente se disciernen los axones embrionarios. Limitado, poco eficaz y muy inconstante es también el proceder de Bethe para la coloración de las neurofibrillas aparecidas en las nuevas fibras meduladas. En todo caso, ni la palidez del teñido, ni la obligada delgadez de los cortes en que debe éste efectuarse, consienten la persecución de los tubos nerviosos embrionarios; inconvenientes que han obligado al mismo Bethe á utilizar de preferencia la coloración por el ácido ósmico; es decir, el imperfecto método tradicional. Algo más expresivo es el proceder de Stroebe (coloración, después de fijación en el líquido de Müller, en azul de anilina y safranina), aunque, á mi ver, sólo tiñe los axones gruesos. El de Cox, que, en manos de Ballance y Stewart y Modena, ha producido algunos resultados, sobre ser inconstante, da no más impregnaciones incompletas y discontinuas de las células de Schwan en vías de rejuvenecimiento. En cuanto al de Golgi, con el que hemos hecho algunos ensayos, ofrece el inconveniente de no teñir los tubos medulados, impregnando con gran irregularidad é inconstancia los de Remak.

Las citadas dificultades técnicas, junto con la importancia inusitada del problema, nos llevaron á ensayar el nuevo proceder de impregnación argentosa que tan buenos resultados nos diera (y con nosotros á Lenhossek, Tello, V. Gehuchten Marinesco, Medea, Nageotte, Dogiel, etc.), en el análisis de las neurofibrillas de los centros nerviosos y de la disposición de las terminaciones periféricas.

La fórmula usada es la que exige la fijación previa de las piezas en alcohol, adicionado de algunas gotas de amoníaco (1). En las preparaciones así

(1) Para 50 centímetros cúbicos de alcohol absoluto se añaden dos ó tres gotas de amoníaco. También el alcohol puro da buen resultado, pero no permite siempre discernir las neurofibrillas, que aparecen impregnadas con su ganga intersticial ó neuroplasma. Esta fijación preliminar dura veinticuatro horas. Después procedemos como de ordinario, es decir, que llevamos las piezas al nitrato de plata, al 1,50 por 100, que se mantiene en estufa de 35° á 38°; y, finalmente, operamos la reducción en masa á favor de la mezcla pirogalicoformólica. De ordinario permanecen los trozos de tejido cinco ó seis días bajo la acción del calor. Es de importancia que tales trozos no sobrepasen dos y medio milí-

obtenidas aparecen impregnados de modo exclusivo los axones, tanto amedulados como medulados, de un color negro, café ó rojo transparente, destacando muy bien sobre el fondo amarillo diáfano de la cicatriz. Puesto que el teñido se efectúa en masa, se consigue la no despreciable ventaja de poder hacer y estudiar cortes espesos, en los cuales la persecución de las fibras resulta sumamente fácil. Igualmente cómoda y hacedera es la observación de las divisiones y del mismo cabo terminal de los conductores jóvenes.

Aplicado dicho proceder á mamíferos operados desde el doce al catorce día en adelante, la coloración de ambas clases de fibras suele ser enérgica y absolutamente constante, á condición, naturalmente, de no sobrepasar el período de madurez de la acción del calor. En fases anteriores (desde el seis al ocho día de la operación), la impregnación de las fibras amedulares es menos segura, y cuando éstas se tiñen exhiben un tono café pálido. Así y todo, poseemos del séptimo, octavo y décimo día, preparaciones en que el origen y curso de las citadas fibras pálidas resultan muy aparentes (1).

A fin de comparar los resultados y tener idea de la estructura de las partes no teñidas en los cortes argénticos, hemos empleado también los métodos comunes (fijación de Fleming, coloración con hematoxilina y eosina, etc.), la fijación ósmica y los procederes de Bethe, Cox y Golgi. Una coloración de núcleos con la tionina ó la sakanina de las preparaciones nitratadas, nos ha prestado también buenos servicios.

De acuerdo con los consejos de Vulpian y Bethe, la inmensa mayoría de los experimentos de sección nerviosa han recaído en animales de pocos días;

metros de espesor. Una impregnación gris y granulosa denota escasez de tiempo en la estufa; el exceso se marca por la palidez extrema de los tubos medulados, con conservación más ó menos intensa del color obscuro de las fibras finas exentas de cubierta medular. Como en todos los procederes, para lograr éxito constante hay que fijar las condiciones más favorables mediante reiterados ensayos.

En vez del alcohol de 40° ó absoluto, empleamos también el alcohol flojo (40 de agua y 60 de alcohol puro). En este líquido permanecen las piezas de seis á doce horas, acabándose la fijación por otras doce en el alcohol fuerte. De este modo la trama nerviosa no se retrae y los axones aparecen más apartados.

(1) El método del nitrato de plata ha sido ya aplicado al estudio de las neuritis, por Nageotte y Medea (A). Este último ha podido colorear las fibras jóvenes de un nervio degenerado mediante la acción del éter, comprobando que aquéllas se albergan entre los acumulos grasientos. En fin, durante la impresión de este trabajo, ha aparecido una interesante nota preventiva de Perroncito (B), el cual también, á beneficio del nitrato de plata, ha logrado comprobar la entrada de las nuevas fibras en el cabo periférico de un nervio interrumpido. Las conclusiones de su trabajo, en un todo coincidentes con las publicadas recientemente por nosotros (C), son absolutamente contrarias á la doctrina de Bethe.

(A) *Medea:* L'applicazione del nuevo método di R. Cajal allo studio del sistema nervoso periférico, etc. Nota preventiva. *Boll della Società Medico chirurgica di Pavia*, 14 Genaio, 19 5.

(B) *A Ferroncito:* Sulla questione della rigenerazione autogena delle fibre nervose. Nota preventiva *Boll. della Società med. chir. di Pavia* Seduta 19. Maggio, 1905. (Publicado en Setiembre de este año.)

(C) *Cajal: Loc. cit: Boletin del Instituto de Seroterapia.* Julio y Setiembre, 1905.

de ordinario, en gatos, perros y conejos de veinte á treinta días. Algunas experiencias se refieren á animales de más de un mes, y aun completamente adultos. Por lo demás, los resultados, por lo que toca á la actividad del proceso regenerativo, nos han parecido variar poco, con tal de que la edad no pase de mes y medio (1).

## EXPOSICIÓN DE LAS EXPERIENCIAS Y OBSERVACIONES PERSONALES

Presentamos estas experiencias clasificadas en dos grupos. En el primero se comprenden, ordenados por el tiempo transcurrido después de la operación, aquellos casos en que se practicó la sección simple de los nervios ó la resección con dislocación poco grave de los cabos nerviosos. El segundo grupo abarca los casos en que la unión de los segmentos apartados se hizo difícil ó casi imposible. Para facilitar las referencias, cada experiencia lleva un número de orden. Por lo demás, en la reseña que sigue sólo se relatan con pormenores los experimentos que nos han parecido más típicos é instructivos. Los repetidos no son particularmente descritos.

### PRIMERA SERIE

1. **CASO:** *Conejo de tres semanas. Sección sencilla del nervio ciático, sin más apartamiento que el natural de los segmentos nerviosos. Examen, cinco días después de la operación.*—Puesto que por este tiempo no han comenzado todavía los fenómenos regenerativos, nuestro propósito en esta experiencia fué comprobar el proceso bien conocido de la degeneración de los tubos nerviosos.

**Examen macroscópico.**—Descubierto el nervio, afecta á simple vista color blanco. Ambos fragmentos aparecen unidos por ligero abultamiento rosáceo. En cuanto á la herida cutánea aséptica, hallábase casi enteramente cicatrizada.

**Análisis micrográfico del segmento periférico.**—Reconócense en los tubos nerviosos los fenómenos bien estudiados por los autores: fragmentación de la mielina, descompuesta en gotas prolongadas irregulares; plegadura superficial de la membrana de Schwan; enreciamiento de las células de ésta y multiplicación de sus núcleos. Los axones, colorables de pardo claro, ofrécense, según demostró Ranvier, dispuestos en pedazos irregulares, retraí-

(1) En la ejecución del gran número de experiencias de sección nerviosa y de la considerable cantidad de preparaciones exigidas por la índole particular de estas demostraciones, nos han auxiliado diligente y celosamente nuestros ayudantes los doctores Tello y Sopena. Séanos lícito tributarles aquí las más expresivas gracias por su precioso concurso.

dos, vermiformes y espiroideos (fig. 1, b f). En ellos no aparecen las neurofibrillas, sino una masa groseramente granulosa, pálida y como en vías de licuación. Estos pedazos de axon varían mucho en tamaño; hay sitios en que, más avanzada la destrucción, son cortos, desgarrados, moniliformes; exhiben otros mayor longitud y más limpio contorno. En derredor de estos fragmentos axónicos aparece en nuestros preparados un amplio espacio claro, más ó menos alargado, relleno en las preparaciones del ácido ósmico por gotas de grasa. De sus vecinos está separado cada segmento ó gota mielínica por tabiques protoplásmicos macizos, á cuyo nivel muéstranse núcleos procedentes de la división de los de las células de Schwan (d).

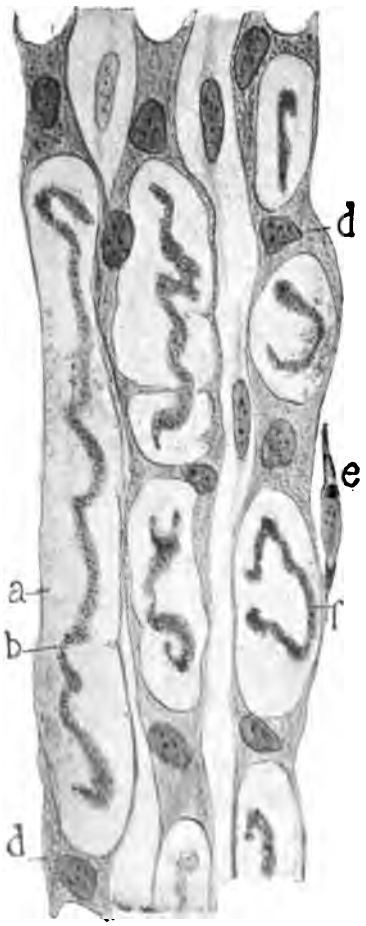


Fig. 1. Fibras del cabo periférico de un nervio seccionado cinco días después de la operación: a, largo segmento mielínico; b, axon granuloso y roto; d, células de Schwan dispuestas en tabiques entre las gotas de grasa; e, célula conectiva intersticial; f, un trozo corto de axon dentro de una gota mielínica.

Ocioso es advertir la ausencia de fibras nuevas. Tampoco se han constituído las bandas ó cordones protoplásmicos descritos por Büngner, Wieting y Bethe.

Explorando insistentemente los cortes impregnados por el nitrato de plata reducido, aparecen entre los tubos en degeneración tal cual fibra delicada sin mielina y coloreable en pardo obscuro. Tales conductores son verosímilmente finas fibras simpáticas, cuya fragmentación y destrucción, más tardías que en los tubos mielínicos, no se ha operado todavía. En fin, entre estos gruesos conductores descúbrense también células fusiformes del tejido intrafascicular apoyadas sobre la membrana de Schwan (e).

**Cabo central.**—Muéstrase inalterado á algunos milímetros por encima de la lesión; pero, sobre medio á un milímetro cerca de ésta, preséntase retraído el forro medular, y descompuesto, á veces, en grandes gotas grasientas, que rodean el axon y producen exterior-

mente arrugas y abombamientos. Semejantes gotas, ó más bien estuches grasientos retraídos, aparecen á guisa de vacíos ó espacios claros, en donde destacan reticulaciones de mallas poligonales. Estos trabéculos intramielínicos, que suelen espesarse cerca del cabo libre del tubo nervioso, coloréanse algo por el nitrato de plata y corresponden, probablemente, al esqueleto de neurokeratina de Ewald y Kühne. (Fig. 2, b.) Según han observado los autores, muéstranse, además, enreciadas las células Schwan y multiplicados los núcleos, sobre todo cerca de la herida. Como se sabe, los axones del cabo central no desaparecen ni aun en esta zona traumatizada y degenerada. Al revés de lo ocurrido en el cabo periférico, imprégnanse muy bien por el nitrato de plata en matiz café obscuro homogéneo. Afectan grandes irregularidades de contorno producidas, sin duda, por la presión de las gotas mielínicas. A menudo ofrecen ensanchamientos varicosos, y á veces, sartas de varicosidades. Este aspecto moniliforme es, sobre todo, apreciable cerca del cabo libre que exhibe, no la punta que figura Ranvier ni la hinchazón cilindroide supuesta por Nothafft, sino recia bola terminal, en ocasiones muy voluminosa. (Figura 2, a, c.) Todavía no se descubre en ellos trazas de regeneración. Tampoco son visibles las neurofibrillas, que aparecen solamente con claridad más allá de la zona de las varicosidades.

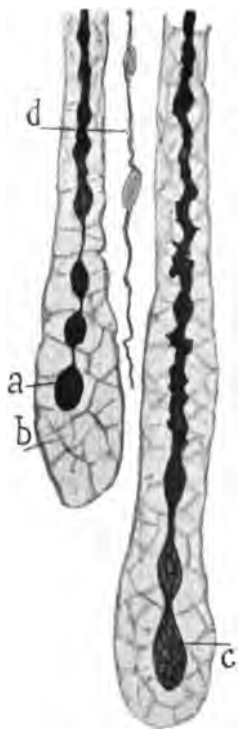


Fig. 2.—Extremos de las fibras nerviosas del cabo central cinco días después de la operación: a, axon varicoso terminado en una esfera; b, mielina surcada por trabéculas de neurokeratina; c, extremidad de otro axon cuya sustancia aparece vacuolada.

Estimamos probable que el cabo terminal moniliforme sea reabsorbido, así como la porción de mielina desintegrada, antes de que se generen las fibras nuevas. Y nos fundamos para creerlo, en que al examinar, un mes después, el nervio regenerado, el cabo central presenta siempre, bajo el neurilema subsistente, una zona cuyas fibras nerviosas, continuas con las de la cicatriz, carecen de vaina medular. Por lo demás, esta reabsorción del cabo central debe variar mucho, según el daño traumático recibido por los axones y la violencia de la inflamación.

**Segmento cicatricial.**—Naturalmente, á los cinco días de la lesión no han podido todavía aparecer en él fibras nerviosas nuevas. Aparte los restos de exudado, contiene una masa de corpúsculos conjuntivos embrionarios y numerosos leucocitos.

**2. CASO:** *Conejo de cuatro semanas operado como el anterior, pero sacrificado diez días después de la interrupción nerviosa.*—Macroscópicamente los cabos aparecían unidos por una masa gris rosácea de corta extensión.

Fig 3.—Tubos degenerados del cabo periférico de un nervio diez días después de la sección; nitrato de plata; coloración subsiguiente de los núcleos por la tionina: a, núcleos multiplicados de la vaina de Schwan; b, gotas de grasa, resto de los pedazos del axon antiguo; d, célula conectiva intersticial.

**Cabo periférico.**—En él se ha consumado casi enteramente la ruina de los tubos nerviosos; quedan, no obstante, acá y allá, en los estuches marchitos de los antiguos axones, gotas ó conglomerados de gotas grasientas. Cada uno de estos conglomerados parece individualizado, según han reconocido los autores, por una masa protoplásmica provista de núcleo marginal, derivada verosímilmente de la división de las células de Schwan. El axon viejo ha desaparecido; en alguna gruesa y larga gota grasienta descúbrense aún sus vestigios bajo la forma de un magma granuloso incoherente (fig. 3, c). En aquellos parajes del nervio donde casi todas las pléyades grasientas se han reabsorbido, el tubo nervioso viejo se presenta ahora, conforme han reconocido Ranvier, Vanlair, Stroebe, Ziegler, etc., al modo de un cilindro protoplásmico macizo, granuloso, con espesamientos fusiformes (fig. 3, a), y en cuyo espesor se alojan más ó menos espaciados los núcleos derivados de la multiplicación de los de Schwan. Al nivel de la gota grasienta gana el cordón notablemente en diámetro

Estos cordones corresponden indudablemente á las *Zellenbänder* de Büngner y Wieting, según prueba su comparación con las preparaciones fijadas en ácido ósmico y coloreadas por la hematoxilina. En el espesor de estas cintas descúbrese una finísima urdimbre, donde parecen dominar filamentos longitudinales; encuéntranse también en ellas resquebrajamientos ó vacuolas en sentido axial. Verosímilmente estos aspectos han contribuído á que los autores hayan supuesto una diferenciación axónica y aparición de neurofibrillas en los citados cordones. Sin embargo, creemos que el motivo principal de la confusión estriba en la vaga apreciación de verdaderas fibras nerviosas llegadas del cabo central y

penetrantes en las cintas protoplásmicas del periférico. Claro es que la prueba de tal equivocación no pueden darla los cortes finos coloreados por la hematoxilina ó anilinas, ni el mismo proceder de Bethe incapaz, en tan temprana fecha, de colorear los axones; pero en cambio se consigue con entera claridad en las preparaciones del nitrato de plata, donde los nuevos cilindros-ejes se impregnan de café ó pardo claro, distinguiéndose muy bien del protoplasma del viejo tubo de Schwan.

Las fibras nuevas son moderadamente finas, y aparecen en muchos, pero no en la totalidad, de los cordones protoplásmicos. Intimamente aplicados á su contorno, vénse núcleos alargados, de cuyos polos parte exigua masa de protoplasma. Del origen de tales núcleos no podemos dar noticia precisa, aunque nada nos extrañaría que provinieran, como se ha supuesto, de las células de Schwan. Hagamos notar, y esto es muy importante para el problema del origen de las fibras neoformadas, que estos conductores afectan un espesor casi uniforme y son absolutamente continuos en todo el cabo periférico examinado, sin que en ningún paraje se adviertan transiciones de aspecto y de colorabilidad con los cordones protoplásmicos. Añadamos, en fin, que algunos filamentos residen entre dichos cordones, en pleno tejido conectivo intersticial. Todos estos hechos, que tendremos ocasión de comprobar en los demás casos experimentales, y sobre cuyos detalles hemos de insistir más de una vez, militan contra la hipótesis de Büngner, Wieting, Bethe, Modena, etc., para quienes, según queda consignado, los axones nuevos representan el término de una serie de diferenciaciones protoplásmicas acaecidas en los cordones ó bandas celulares. Pero lo que acaba de persuadir del origen exógeno de los tubos recién aparecidos es que, perseguidos hacia la cicatriz, sorpréndese su reunión en haces y su continuidad con los llegados del segmento central.

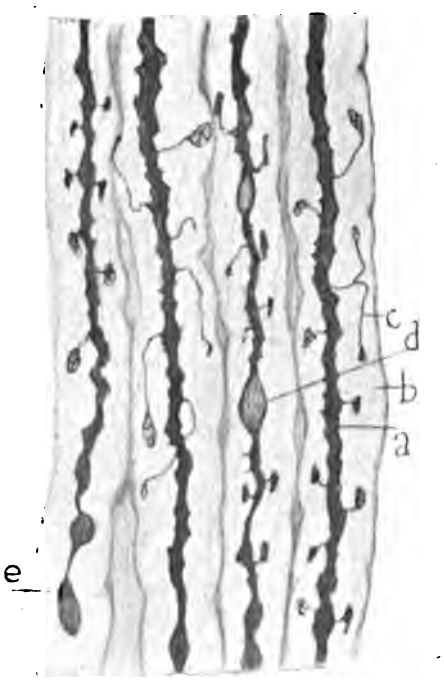


Fig. 4. - Axones del cabo central en la vecindad de la cicatriz: a, axon con excrecencias colaterales; b, mielina; c, ramita fina; d, vacuola; e, espesamento terminal de un axon.

**Segmento central.**—Exhibe simultáneamente fenómenos de degeneración medular con absorción muy adelantada de la mielina y actos positivos de neoformación axónica. Los axones próximos á la herida tíñense intensamente en café ó rojo obscuro, y pueden seguirse con la mayor facilidad. Por su aspecto pueden distinguirse, aparte el espesor, en dos categorías: *a)* Los unos, poco modificados, salvo la desaparición del estado moniliforme, exhiben contorno irregular como festoneado (achacable á la presión de la mielina desintegrada), continuándose claramente con fibras neoformadas de la cicatriz. (Fig. 5, A.) *b)* Los otros, menos numerosos y no continuos, al menos ostensiblemente, con fibras nuevas, son asiento de un proceso irritativo, en cuya virtud surgen excrecencias y apéndices colaterales de las más variadas morfología y extensión.

Fig. 5. A, tubos nerviosos del cabo central en vías de crecimiento; B, axon con formas degenerativas; a, porción vieja de la fibra provista de mielina; b, porción joven y desnuda de aquella.

En la fig. 4, a c, mostramos fibras con excrecencias colaterales gruesas, como reticuladas, y axones provistos de finos hilos nacidos en ángulo recto, que se terminan, después de variable curso, debajo de la membrana de Schwan, á favor de una excrecencia vacuolada ó reticulada. Algunos de tales apéndices se prolongan hacia el centro ó la periferia, acompañando breve trecho al axon, en torno del cual forman revueltas. Tales metamorfosis, quizá de naturaleza patológica, pues no se muestran, según dijimos, en los tubos claramente continuados con fibras nuevas, parecen la expresión de una reacción irregular de las neurofibrillas, encaminada á la construcción de conductores abortados y aberrantes. Este punto exige de todos modos más completas y atentas observaciones.

Conviene analizar atentamente el modo de origen de las fibras neoforma-

das penetrantes en la cicatriz. *Estas fibras representan en su inmensa mayoría, quizá todas, la continuación del axon normal del cabo central.* Semejante continuación es evidentísima en la primera categoría de tubos viejos, es decir, en aquellos que no presentaron grandes irregularidades morfológicas, y que acaso poco contundidos no exigieron previo proceso de reabsorción.

En la fig. 5, A, donde copiamos fielmente el aspecto de algunas fibras nerviosas de la frontera cicatricial, se observa que todo tubo nervioso interrumpido, pierde bruscamente en un cierto punto de su trayecto el forro medular, y palideciendo y adelgazándose bastante, se convierte en genuina fibra de Remak, la que siguiendo la dirección del nervio marcha hacia la cicatriz, perdiéndose en los paquetes nerviosos diseminados. Al cambiar de carácter, trueca el axon el color café obscuro y contorno algo irregular, por el café claro y contorno liso (b). Una fina cutícula, al parecer continuada con la vieja membrana de Schwan, rodea al conductor, que exhibe de trecho en trecho muchos prolongados superpuestos y rodeados de fina corteza protoplásmica. También Stroebe ha visto en algunos casos esta continuación directa de axones de Remak con viejos tubos medulados. Estas observaciones comprueban el dictamen de Waller y de Stroebe sobre el origen por mera continuidad individual de los nuevos conductores. Sin embargo, el hecho, aunque muy generalizado, no es exclusivo; alguna vez, y esto se revelará más claramente en otras experiencias, hemos sorprendido fibras nacidas terminal ó colateralmente de una estrangulación del

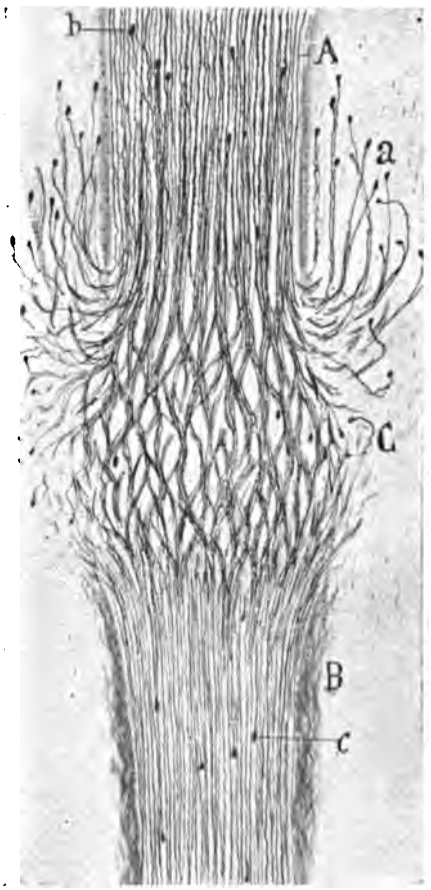


Fig. 5.—Esquema de la regeneración de un nervio cortado cuando se efectúa la reunión de los fragmentos: A, cabo central; B, cabo periférico; C, segmento cicatricial; a, fibras superiores extraviadas.

tubo preexistente. De todos modos, y á pesar de las aserciones de Ranvier y Vanlair, son escasísimas y acaso faltan á menudo las divisiones del axon dentro del cabo central, cuando la reunión de los nervios no ha luchado contra ningún serio obstáculo.

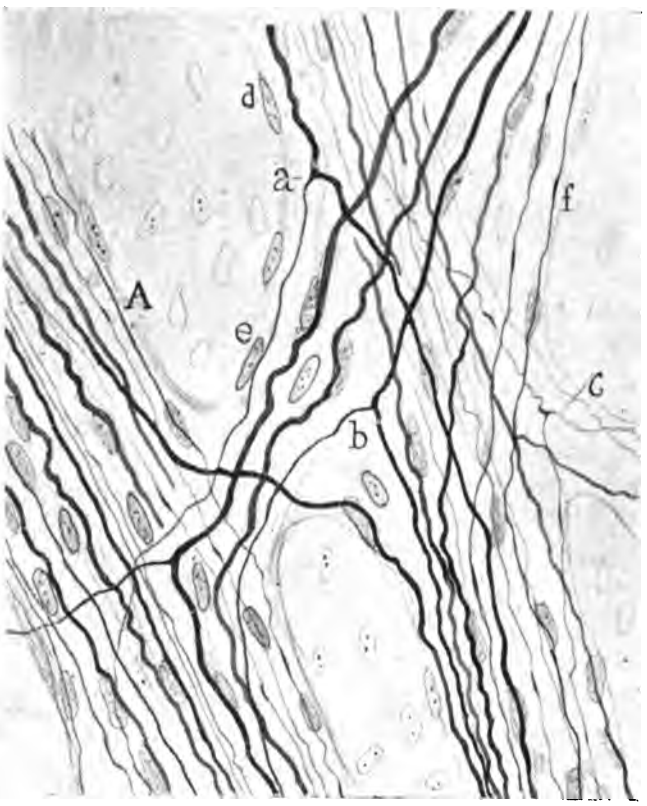


Fig. 6.—Haces nerviosos de la cicatriz intermediaria: a y b, div sión de las fibras nerviosas; f, fibras finas; d, núcleos de la vaina laminosa; e, núcleos de los axones jóvenes.

**Segmento cicatricial.**—Encierra más abundancia de células conectivas fusiformes que en el caso anterior, habiendo desaparecido por completo los exudados. Pero lo que importa á nuestro objeto es el hacer constar que toda la cicatriz hállase cruzada por infinidad de hacecillos rectilíneos compuestos de fibras ameduladas finas y medianas. Estos hacecillos generan un plexo de mallas longitudinales paralelas al eje nervioso. Durante su trayecto por dicha trama conectiva, las fibras jóvenes se dicotomizan alguna vez, en-

gendrando ramas iguales ó desiguales ambas, dirigidas con débil inclinación hacia el cabo periférico. Semejantes divisiones, que pueden repetirse algunas veces, según demostró ya Ranvier, para los ramos de un mismo origen, explican por qué los conductores del cabo periférico y proximidad cicatricial suelen afectar menos espesor que los emanados directamente del segmento central. En fin, el enlace de los haces de la cicatriz con los tubos de ambos segmentos es evidente. En la fig. 5 mostramos esquemáticamente el aspecto de los haces nerviosos de la cicatriz, cuando no hubo dislocación de los segmentos nerviosos. Repárese que al nivel de la trama conectiva embrionaria, el cordón nervioso propiamente dicho se interrumpe, pero no las fibras, que, después de un curso más ó menos complicado, penetran en el espesor del cabo periférico. En fin, en la fig. 6 damos detalles de los haces de la cicatriz y de las frecuentes divisiones de las fibras nerviosas.

Hemos efectuado otras experiencias análogas, recaídas en perros y gatos, sacrificados ocho, nueve y diez días después de la operación. Los resultados obtenidos no difieren sensiblemente de los descritos, y así no los referimos por la menuda.

**3. CASO:** *Sección del nervio ciático del conejo, seguida de dislocación del cabo central que se replegó y fijó en el espesor de un intersticio muscular. Examen á los diez días.* – Esta experiencia tuvo por objeto ver qué influencia ejerce, en cuanto á la regeneración del cabo periférico, la distancia entre los fragmentos nerviosos y las dificultades creadas á la marcha de los tubos centrales.

**Cabo periférico.**—El examen macroscópico no permitió distinguir, en la masa gris cicatricial, que se extendía longitudinalmente en los intersticios musculares, rastro alguno de fibras. A primera vista, pues ambos segmentos eran independientes.

Bajo el examen microscópico, los tubos del cabo periférico se ofrecían en degeneración muy avanzada; pero carecían de fibras nerviosas nuevas, fenómeno de retardo, harto significativo, si se recuerda que por igual tiempo en el conejo anterior (sección del ciático, sin dislocación de los fragmentos), el cabo periférico estaba completamente invadido por axones embrionarios. Por lo demás, no faltaban las bandas ó cilindros celulares de Büngner, así como tal cual pléyade de gotas grasientas sin reabsorber; y en algunas de éstas precipitados ó granulaciones morenas, restos de la destrucción del axon antiguo.

**Cabo central.**—En la porción próxima á la herida aparece deshilachado y desmedulado, como en el caso anterior. Al microscopio, ofrecen las fibras nerviosas grandes alteraciones de disposición, trayecto y terminación. Sin perjuicio de añadir algún detalle cuando volvamos á encontrar estas formas en ulteriores experiencias, mencionemos aquí las más importantes:

*a)* Muchas fibras, próximas á la herida, exhiben, como en el caso anterior, contornos en sierra y apéndices finos con mazas ó excrecencias. Esta porción alterada del tubo viejo ofrece modificaciones morfológicas tanto más raras cuanto más nos alejamos de la cicatriz. Consignemos la falta de estas metamorfosis en la mayoría de los conductores. Todos ellos, alterados ó no, ostentan un trayecto precicatricial amedulado, ó en que la mielina está en camino de reabsorción

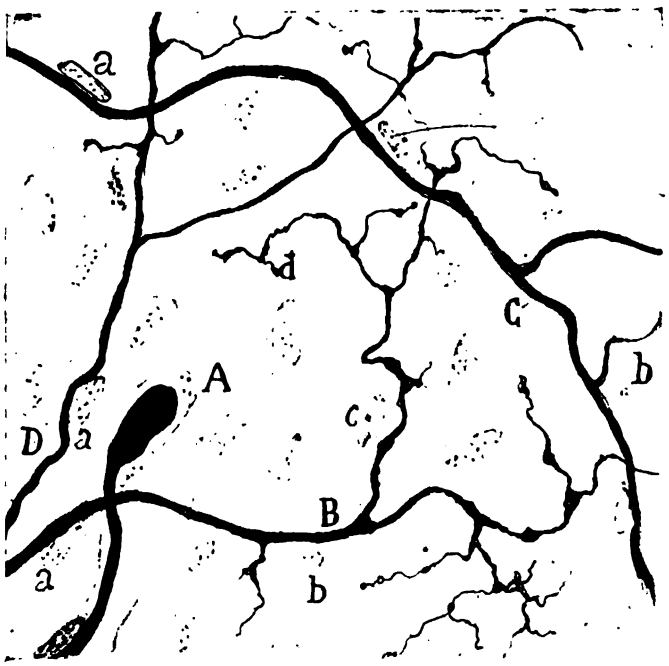


Fig. 7. —Avanzadas del segmento nervioso cicatricial donde se mostraban fibras prolijamente ramificadas: A, axon grueso terminado en maza; D, fibra bifurcada; B, arborización terminal varicosa.

*b)* *Divisiones.*—Aunque también aquí muchas fibras, quizá las más, se continúan con las jóvenes de la cicatriz, se encuentran divisiones á no gran distancia de la herida. Tales divisiones son de dos clases: tienen unas lugar al nivel de las estrangulaciones, originando generalmente una colateral, rara veces dos, que caminan ya bajo la antigua vaina Schwan, ya independientemente, bien hacía la herida, bien retrógradamente; otras nacen del cabo mismo del viejo tubo en la región amedulada de éste, produciéndose dos ó tres ramas gruesas, que marchan rápidamente á la cicatriz. De todos

modos, estas divisiones, que podríamos llamar *precicatriciales*, son menos frecuentes que la mera continuación individual del tubo joven con el viejo. De ellas volveremos á ocuparnos más adelante.

*c) Mazas terminales, ovillos nerviosos y fibras retrógradas.*—De esta disposición, más frecuente aún en fases ulteriores, nos ocuparemos al reseñar otras experiencias. Consignemos por ahora que las mazas son escrecencias olivares capsuladas por que remata todo axon en vías de crecimiento (fig. 5, a, y fig. 7, A).

**Segmento cicatricial.**—El tejido conectivo embrionario de la inmediación del cabo central mostró un abultamiento, en cuyo seno se veían infinitos haces nerviosos amedulados, entrecortados de mil modos y no pocos retrógrados y desorientados. En torno de cada fascículo se presenta una cubierta fina, salpicada de núcleos homólogos quizá de la vaina laminosa. En fin, entre las fibras del haz, unas, las menos, son espesas ó de grosor medio, y otras finas y aun finísimas.

La riqueza en fibras de los haces de la cicatriz disminuye á medida que nos alejamos del cabo central, hasta que se llega á un territorio en el cual se encuentran solamente conductores sueltos muy embrionarios, en vías de ramificación y crecimiento. Al nivel de la bifurcación de los fascículos, son frecuentes las divisiones de las fibras en Y (fig. 6, a y b), generándose ramas iguales ó desiguales ingresadas de ordinario en manojos diferentes. Dentro de los haces, ricos en conductores, algunas fibras de ordinario gruesas terminan en mazas olivares ó espesamientos libres cubiertos de una cápsula (fig. 8, b).

Puesto que las fibras sueltas más alejadas del cabo central que caminan dispersas por la cicatriz, representan la línea de avance de la irrupción nerviosa, ofrece interés el análisis circunstanciado de tales conductores. En la figura 7, B y D, representamos algunas de tales fibras, tomadas del territorio cicatricial más alejado del segmento proximal. Adviértase que se terminan libremente en pleno tejido conectivo embrionario á favor de una arborización libre, amplia y varicosa, enteramente comparable á la formada por las fibras de los centros nerviosos ramificadas en la substancia gris. Esta arborización está, en efecto, provista de espesamientos varicosos y de ramúsculos cortos, nacidos en ángulo recto y terminados por un engrosamiento. Al nivel de las subdivisiones no es raro percibir como disgregadas las neurofibrillas componentes, las cuales se apartan para caminar aisladas en los más finos ramitos. Examinadas cuidadosamente las últimas ramificaciones, nótase que carecen de núcleos marginales; en cambio, éstos aparecen en los ramos robustos, así como en los tallos, mostrándose íntimamente adosados al contorno axónico y rodeados de escasa cantidad de protoplasma. La absoluta coincidencia en forma, tamaño y estructura de tales núcleos con los de la cicatriz, así como las transiciones de posición de los mismos, imponen

la hipótesis de que no resultan de la división de los preexistentes marginales, sino de la aproximación y adherencia, en virtud de alguna atracción quimiotáctica, de los corpúsculos conectivos embrionarios del terreno.

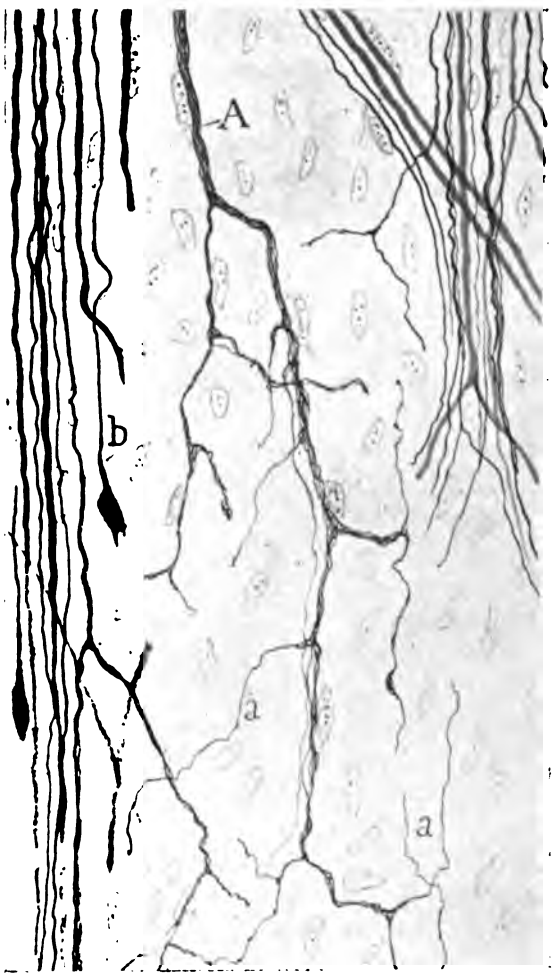


Fig. 8.—Segmento cicatricial de un conejo cuyos segmentos nerviosos fueron dislocados: A, fibra acabada por extensa arborización libre en el seno del tejido conectivo embrionario; a, ramito formado de una sola neurofibrilla; b, maza terminal.

En la fig. 8, A, mostramos otra arborización intersticial de igual clase, tomada de otro conejo operado (caso sétimo). En ella descubríanse con des-

usada claridad las neurofibrillas componentes. Las últimas ramillas constan de una sola neurofibrilla, que puede todavía dividirse y subdividirse.

La existencia casi exclusiva de tales arborizaciones libres en la línea de avance de la neurotización cicatricial y la falta de mazas libres ó conos de crecimiento en las últimas ramas de estas ramificaciones, nos han conducido á suponer que las mazas finales representan el cono de avance ó crecimiento de un axon, ó rama gruesa en camino hacia su territorrio de ramificación; mientras que las citadas arborizaciones finales corresponden á una fase amiboide y de crecimiento singularmente activa, durante la cual tienen lugar las ramificaciones necesarias (por el despliegue y aprovechamiento del protoplasma acumulado en la maza) para asegurar la neurotización del cabo periférico. Tenemos por verosímil que estos dos estados alternan en las fibras de la cicatriz cuando la marcha debe efectuarse á lo largo de un camino accidentado y lleno de obstáculos: tras del estadio de ramificación activa (que llamaremos *estado de amiboidismo divisorio* ó *dendroamiboidismo)* sobreviene la fase de la maza terminal, que progresa libremente por rutas relativamente libres y desembarazadas.

En fin, un nuevo obstáculo ó acaso la solicitación quimiotáctica múltiple y en direcciones diferentes, hacen desaparecer nuevamente las mazas, renovando la fase de amiboidismo divisorio. Por donde se ve que cada rama representa algo así como un ensayo de vía nerviosa unitiva, que sólo será definitiva á condición de sortear todos los accidentes del terreno y abordar al fin el cabo periférico. Y podría suceder que una vez satisfecha esta finalidad, algunas ramas supernumerarias, acaso las extraviadas en la cicatriz ó tejidos circunvecinos, estén condenadas á la reabsorción.

En el caso actual, las fibras en fase de amiboidismo divisorio hallábanse en su mayoría en la región cicatricial fronteriza á un plano muscular que se oponía á la marcha de los conductores. En cambio, faltaba esta fase en la proximidad del cabo central, como falta también siempre que los cabos nerviosos, resecados ó no, están enfrente uno de otro, y las atracciones quimiotácticas obran enérgicamente sobre el central.

Otro conejo sacrificado nueve días después de la operación, y en iguales condiciones que el anterior, mostró poco más ó menos las mismas lesiones.

**4. CASO:** *Conejo cuyo nervio ciático fué seccionado sin dislocación de fragmentos y examinado quince días después de la operación.*

**Cabo periférico.**—Apareció al microscopio lleno de finos axones amedulados con núcleos superpuestos. En muchos de ellos se comprueba su yacimiento dentro de los antiguos tubos. Comparadas las ramas nerviosas del nervio viejo con las de una región próxima á la lesión, advirtióse que en ésta eran las fibras nuevas más numerosas y algo más gruesas. Naturalmen-

te, tal desigualdad de repartición explícase fácilmente por el tiempo diverso que cada conductor ha debido invertir en su camino hacia el cabo periférico y por la edad diferente de las fibras neoformadas. De los pormenores tocantes al crecimiento *intranervioso* de tales conductores nos ocuparemos más adelante.

**Cabo central.**—Compruébase en él la continuación de los antiguos tubos con fibras meduladas penetrantes en la cicatriz. Hay pocas divisiones perceptibles y menos mazas terminales, lo que se comprende bien por la ausencia de obstáculos. Inútil es decir que la inmensa mayoría de los conductores nuevos representan mera continuación individual de los preexistentes del cabo central.

**Segmento cicatricial.**—Como en los demás casos reseñados, nos revela una trama de tejido conectivo embrionario, surcado de hacecillos nerviosos compuestos de fibras gruesas y finas, todas ameduladas. Aunque la orientación de estos haces es varia, dominan los dirigidos hacia el cabo periférico, al cual llegan después de describrir ligeras ondulaciones y zig-zags. Vénse asi mismo bifurcaciones de fibras en puntos de producción de nuevos manojos. Faltan fibras sueltas en fase de amiboidismo divisorio.

En fin, nada más fácil que observar la penetración de los haces de la cicatriz en el cabo periférico, donde sus fibras se tornan rectas y más pálidas y delgadas.

En suma: en el caso que nos ocupa, la ausencia de obstáculos á la marcha de las fibras, produjo la rápida y completa neurotización del cabo periférico hasta en su ramas terminales; efecto que si por una parte prueba la rapidez de crecimiento de las fibras jóvenes, por otra nos indica que las mazas de crecimiento atrasadas, la fase de amiboidismo divisorio, las fibras retrógradas, los ovillos nerviosos (véase más adelante), etc., representan disposiciones de reacción contra los obstáculos á la reunión inmediata de los cabos nerviosos.

**5. CASO:** *Conejo cuyo nervio ciático se resecó cerca de un centímetro —Examen á los quince días.*—Obtúvose igual resultado que en el caso anterior, salvo que la cicatriz neuromatosa intermediaria era larguísima y menos numerosas, en igualdad de tiempo, las fibras nuevas llegadas al cabo periférico. En la cicatriz y cabo central apenas se hallaron fibras de maza y tubos retrógrados y extraviados. Abundaban las fibras bifurcadas en el segmento cicatricial.

**6. CASO:** *Gato de dos semanas, cuyo ciático, una vez seccionado y resecado un centímetro, fué dislocado bajo un músculo (cabo central). —Examen veintiún días después de la operación.*—Macroscópicamente, ambos cabos aparecieron unidos por una masa gris de apariencia conectiva, abultada en su enlace con

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA


el superior. Notóse que había en gran parte desaparecido la dislocación del segmento proximal.

**Cabo periférico.**—Contenía muchísimas fibras jóvenes, ameduladas, ya sueltas, ya dispuestas en hacecillos. Entre ellas contábanse, como en los casos anteriores, conductores finísimos teñidos en café claro, y conductores relativamente voluminosos. En su mayoría, yacían en el espesor de los viejos tubos.

Examinando este segmento en sus ramas terminales, es decir, á gran distancia de la lesión, exhibió menor número de fibras nerviosas, particularmente de la variedad espesa. Vióse también, aunque con rareza, alguna maza terminal ó de crecimiento vuelta hacia la periferia. De este hecho importantísimo para la cuestión debatida nos ocuparemos detenidamente más adelante.

**Cabo central.**—Aparece, como de ordinario, deshilachado y resuelto en infinidad de hacecillos dispersos por el tejido inflamatorio. Era de notar en este caso la enorme cantidad de haces y fibras que tomaron rumbos retrógrados, oblicuos y transversales y que se perdían en los músculos, á través de los cuales parecían filtrarse. Empero, á pesar de estos extravíos, una buena parte de los tubos neoformados se prolongaba en la dirección del cabo periférico. Divisiones de fibras son rarísimas en el segmento proximal. En cambio, abundan en el segmento cicatricial, y, sobre todo, en la vecindad del cabo periférico, al abordar el cual se echa de ver que los manojos dispersos se concentran y que sus fibras constitutivas, flexuosas y relativamente gruesas, se adelgazan y tornan rectilíneas en cuanto se insinúan en los viejos tubos. Es curioso sorprender algunos haces extraviados que, no acertando, sin duda, con la puerta de entrada, ó sea la sección libre del segmento periférico, se limitaban á escoltar á éste, cruzándole más ó menos oblicuamente y como si el neurilema viniera á ser infranqueable barrera.

**7. CASO:** *Sección del nervio ciático del conejo y examen veinticinco días después de la operación. El cabo superior fué doblado y sujeto en el espesor de un músculo de la nalga.* — Macroscópicamente, ambos cabos, de los cuales el superior presentaba recio abultamiento grisáceo, no estaban unidos; impedían la coaptación un recio plano muscular, notable cantidad de tejido embrionario y masas hemorrágicas y exudados no del todo reabsorbidos. El obstáculo al enlace de los segmentos, sin ser insuperable, fué, pues, bastante eficaz, por lo menos durante los primeros tiempos (veinticinco días).

**Cabo periférico.**—La inmensa mayoría de los cortes longitudinales no mostró ninguna fibra neoformada, cosa importante si se recuerda que cuando los obstáculos á la reunión faltan, bastan sólo diez días para que el cabo periférico haya sido inundado de tubos jóvenes. Los estuches, ó bandas pro-

toplásmicas de este segmento, presentábanse salpicados de espesamientos fusiformes, con tal cual gota grasienta no reabsorbida, y finalmente estriadas á lo largo. En ellos no aparecían esas recias estrías que por este tiempo han observado Büngner, Bethe, Wieting, Ballance, Modena, etc., y que no son, á nuestro juicio, sino fibras ameduladas incoloras é imperfectamente perceptibles.

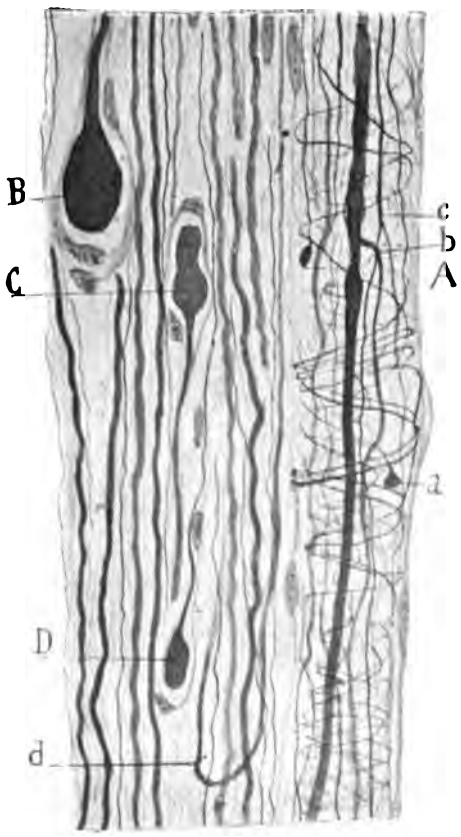


Fig. 9.—Trozo del cabo central de un conejo, veinticinco días después de operado: A, ovillo nervioso dispuesto bajo una cápsula común; B y C, mazas de crecimiento gruesas; a, pequeñas mazas de crecimiento; b, colateral de un tubo medulado; c, fibras finas ramificadas dentro del ovillo; d, asa de fibras retrógradas y extraviadas.

A fuerza de explorar cortes transversales y longitudinales del citado cabo periférico, se sorprendieron *dos solas fibras ameduladas* bastante finas, perfectamente continuas y prolongadas con conductores de la cicatriz. Siguiéronse hasta la bifurcación del nervio en la región poplítea. La presentación de estas dos fibras, limpia y enérgicamente impregnadas sobre fondo amarillo transparente, *constituye un hecho contrario á la teoría poligenista, toda vez que resulta inconcebible, supuesta una formación discontinua y autónoma, el que entre muchos cientos de cordones protoplásmicos, no más dos hayan sido asiento de diferenciación axónica.* No menos abrumador para la hipótesis de Bethe resulta la longitud enorme y continuidad perfecta de los citados conductores, así como su enlace con fibras de la cicatriz. Más adelante hallaremos todavía hechos más significativos, si cabe, en contra del poligenismo.

**Cabo central.**—Ofrecía, según acontece en los casos en que el proceso de crecimiento choca con resistencias inusitadas, disposiciones variadísimas: mazas, ovillos nerviosos, tubos retrógrados, etc.

*Mazas terminales.*—Hemos mencionado ya en casos anteriores la existencia, dentro del cabo central, de tubos acabados á favor de robusta excre-

cencia capsulada. La abundancia inusitada y variedad de disposiciones ofrecidas en el ejemplo actual por las referidas mazas, nos incita á detenernos un poco en su descripción (fig. 9, B y D).

Nuestras observaciones, ya antiguas, acerca de la evolución de las células nerviosas embrionarias de la medula espinal (1) revelaron que todo axon primordial en vías de crecimiento por el espesor de los centros, está provisto en su cabo libre de una excrecencia cónica más ó menos irregular y dotada de contracción amiboide, mediante la cual la nueva fibra se abre un camino por entre los corpúsculos nerviosos y prolongaciones epiteliales. Semejantes excrecencias, que designamos, por alusión á su forma y actividad funcional, *conos de crecimiento,* fueron confirmadas por Lenhossek (2), Retzius y otros autores, y últimamente han sido vistas también por Harrison (3) en los cilindros-ejes en vías de crecimiento de los peces. Los consabidos conos tienen considerable importancia, según echó de ver el mismo His, para la interpretación de los fenómenos evolutivos, puesto que su presencia marca el punto de avance del axon y señala el rumbo del crecimiento.

Ahora bien; las experiencias de regeneración nerviosa que nos ocupan ponen de manifiesto que los mencionados conos fórmanse también en los cabos finales de las fibras regeneradas en vías de crecimiento. Cuando la reunión se efectúa sin impedimentos, á los ocho ó diez días de la operación, las mazas son rarísimas, porque siendo rápida la evolución y estiramiento de los tubos jóvenes, casi todas ellas han tenido tiempo de asaltar el cabo periférico y de abordar las terminaciones. Mas si los obstáculos á la marcha de los conductores se multiplican, éstos se detienen, ya en el cabo central, ya en diversos escalones del tejido cicatricial, mostrando los conos, es decir, las mazas terminales, atascadas en su camino y á menudo extraviadas y empeñadas en seguir rumbos extraños y hasta retrógados.

Tal ocurría en el caso que nos ocupa, donde según dejamos dicho, el obstáculo muscular opuso casi infranqueable barrera al estiramiento de los tubos nerviosos. Como mostramos en la fig. 9, A y a, dichas mazas son de dos clases: grandes y pequeñas.

Las voluminosas alcanzan un diámetro de 6 á 10 μ (por 14 á 20 μ de largo), y pertenecen, por lo general, á tubos medulados preexistentes, á veces,

(1) *S. R. Cajal:* A quelle epoque apparaissent les expansions des cellules nerveuses de la moelle épinière du poulet? *Anat. Anzeiger.* Bd. V, 1890.

(2) V. *Lenhossek:* Zur Kemstnis der ersten Enstehung der Nervenzellen und Nervenfasern beim Vogelembrio. *Verhandl. d. X inter. medicin. Kongresser.* Berlín, 1890. Bd. II.

(3) *Harrison:* Ueber die Histogenese des peripheren Nervensystems bei Salmo Salar. *Arch. f. mikros. Anat.* Bd. 57, 1901. La figura que trae este autor del cabo terminal del axon, que representa liso y en forma de pico de sonda, no nos parece corresponder enteramente á la realidad. Verosímilmente, el método utilizado por Harrisson no colorea bien el cono de crecimiento.

á ramas gruesas de éstos: las finas, de una dimensión de 3 á 5 μ, representan el extremo de conductores delicados, exentos de mielina y á menudo de origen simpático.

En general, tales intumescencias afectan forma olivar ú ovóidea, poseen contorno liso, desprovisto, por tanto, de los apéndices de los conos de crecimiento de la época embrionaria, y están rodeadas por una cápsula continua-

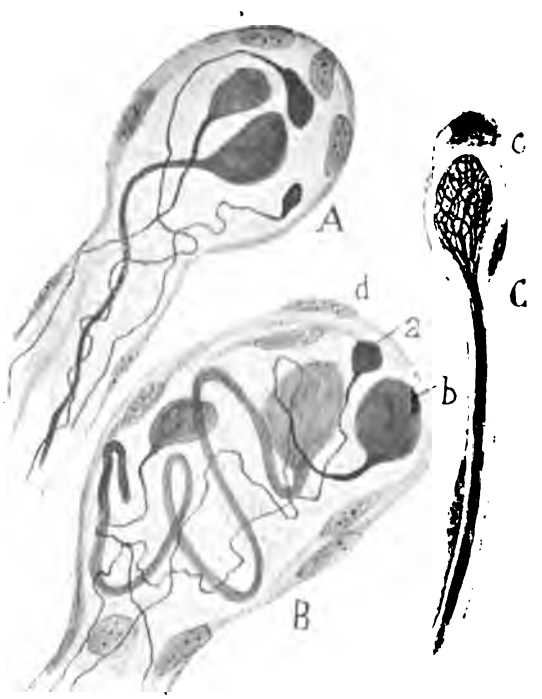


Fig. 10.—Mazas sueltas y nidos de mazas residentes en el cabo central: A, un nido de cuatro mazas de diversos tamaños; B, otro nido más grande y de mazas más voluminosas; C, maza suelta donde aparece claramente la textura reticular del protoplasma y su continuación con las neurofibrillas del axon.

da con la vaina de Schwan, cuando el tubo es medulado, ó de la cutícula protoplásmica, si la fibra es de Remak. De ordinario, esta cubierta periolivar presenta hacia su vértice un divertículo, donde resalta un núcleo voluminoso, rico en protoplasma y aplicado al parecer al lado interno de aquélla. No faltan mazas irregulares formadas por dos lóbulos continuos, que prestan al conjunto forma de calabaza. En cuanto á la estructura de la maza, no es perceptible en las impregnaciones comunes, presentándose ésta como una

masa homogénea coloreada en café obscuro; pero en algunos casos en que la coloración selecciona mejor las neurofibrillas (fijación con alcohol amoníacal) adviértese una reticulación de mallas poligonales, llenas de una materia clara y cuyos trabéculos se continúan con las neurofibrillas del axon. El aspecto de este retículo recuerda por completo el descrito por nosotros, en las partes ensanchadas de la arborización motriz, y el observado por Dogiel y Tello en los expresamente terminales de las fibras sensitivas (fig. 10 C).

En algunos parajes, por lo común vecinos de las fronteras del segmento cicatricial, y no lejos de territorios ricos en trama conectiva bastante evolucionada, encuéntranse pléyades ó acúmulos de mazas de dimensión y orientación diferentes rodeados por una cápsula común (figura 10, A y B). Nidos de este género hemos visto compuestos de cuatro, cinco y más mazas terminales.

La porción del axon que precede al ensanchamiento final suele mostrarse amedulada y con los caracteres de las fibras de Remak, y esto tanto en los conductores finos como en los gruesos. Semejante desmedulización puede interpretarse de varios modos. El más racional y probable nos parece ser el que entre la maza y porción antigua del tubo viejo existe un largo segmento de nueva formación, no maduro todavía para el revestimiento mielínico. En fin, para terminar, hagamos notar la frecuencia con que en el espesor del cabo central se ven mazas retrógradas pertenecientes á tubos que, detenidos en las fronteras cicatriciales, perdieron su rumbo y torcieron hacia el centro. No pocos de tales órganos finales afectan talla gigantesca y presentan modificaciones de estructura muy singulares, que á primera vista recuerdan el aspecto de células nerviosas. En la fig. 11, A, B, C, presentamos algunas de estas extrañas formas, caracterizadas por la desaparición de la trama neurofibrillar cortical y concentración de la substancia ar-

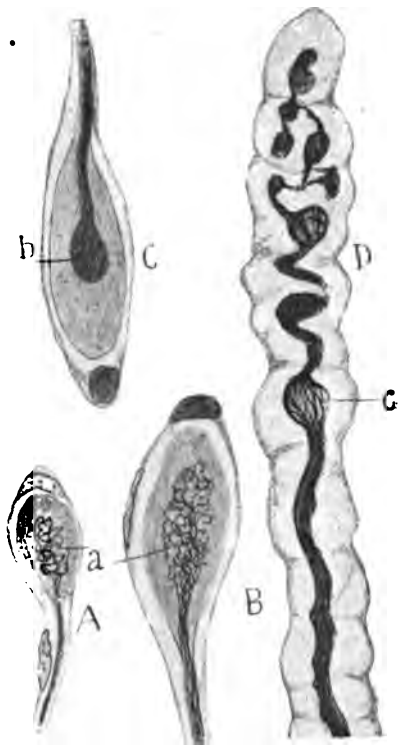


Fig 11.—Mazas alteradas emplazadas á diferentes alturas del cabo central: a, red central de neurofibrillas; b, macizo central de substancia argentófila; D, un tubo con formas degenerativas y ramificaciones tuberosas.

gentófila en el centro del corpúsculo. En algunos casos, dicha materia, coloreable por la plata, se muestra casi homogénea (C), apareciendo formado el resto de la maza por un protoplasma pálido, finamente granuloso, apenas impregnable por dicho reactivo. Pero á veces la zona central exhibe una red neurofibrillar muy evidente, cuyas hebras se continúan con un haz emanado del axon. Tenemos por cierto que las referidas mazas gigantescas fueron ya vistas por los autores, aun cuando á causa de la deficiencia de los métodos ninguno acertara á interpretarlas rectamente. En nuestro sentir, dichos globos corresponden á las pretendidas células nerviosas señaladas por S. Mayer, de Praga, (1) en el segmento central, y confirmadas por Ranvier (2), que las tomó como espesamientos colosales situados en el curso de axones, exentos de mielina y simulando perfectamente corpúsculos bipolares. Por lo demás, este último sabio hizo ya notar que, careciendo los consabidos corpúsculos de núcleo, era imposible identificarlos con legítimas células nerviosas.

Puesto que las alteraciones ofrecidas por las mazas gigantes extraviadas ó retrógradas faltan en los globos finales de los cilindros-ejes que caminan libremente al través de la cicatriz y cabo periférico, de suponer es que tales cambios, más ó menos patológicos, sean debidos al atasco y enclavamiento definitivo de las mazas en parajes de imposible salida.

*Ovillos y haces espirales.*—Diversos autores (Ranvier, Stroebe, etc.), han señalado la presencia de ovillos y plexos complicados, donde las fibras nerviosas trazan revueltas laberínticas, sin avanzar notoriamente hacia su destino. Tales disposiciones aparecen en nuestros preparados con admirable claridad, pudiéndose perseguir muy bien el curso y procedencia de sus fibras componentes. Como aparece en las figs. 12 y 9, A, unos son irregulares y consisten en una serie de apelotonamientos y espirales apretadísimos, en donde no aparece fibra central especialmente rodeada; pero más á menudo el ovillo consta de una infinidad de espiras próximas, desiguales en dirección y en radio, descritas en torno de un tubo central más robusto y por lo común provisto de vaina medular. En algunos casos son dos ó más los conductores gruesos situados en el eje del ovillo.

Aunque sobre esto se dan muchas disposiciones, es frecuente ver que las fibras superficiales ó espiroideas son finas y carecen de mielina y se dividen repetidamente, al paso que las centrales, recias y meduladas, permanecen indivisas. Las ramas generadas en los ovillos corren hacia adelante ó hacia atrás, haciendo revueltas y moviéndose desorientadas y como si caminaran en el sentido de la menor resistencia.

En fin, en algún caso nos ha sido dable comprobar que las fibras espi-

(1) *Sigmund Mayer:* Die peripherische Nervenzelle und das sympathische Nervensystem. *Arch. f. Psychiatrie*, 1876.
(2) *Ranvier:* Leçons sur l'histologie du system nerveux. T. II, pág. 78, 1878

roideas emanaban de una colateral brotada de una estrangulación perteneciente al mismo tubo central rodeado. De todos modos, el inextricable enmarañamiento y extraordinaria riqueza de fibras del ovillo impiden decidir

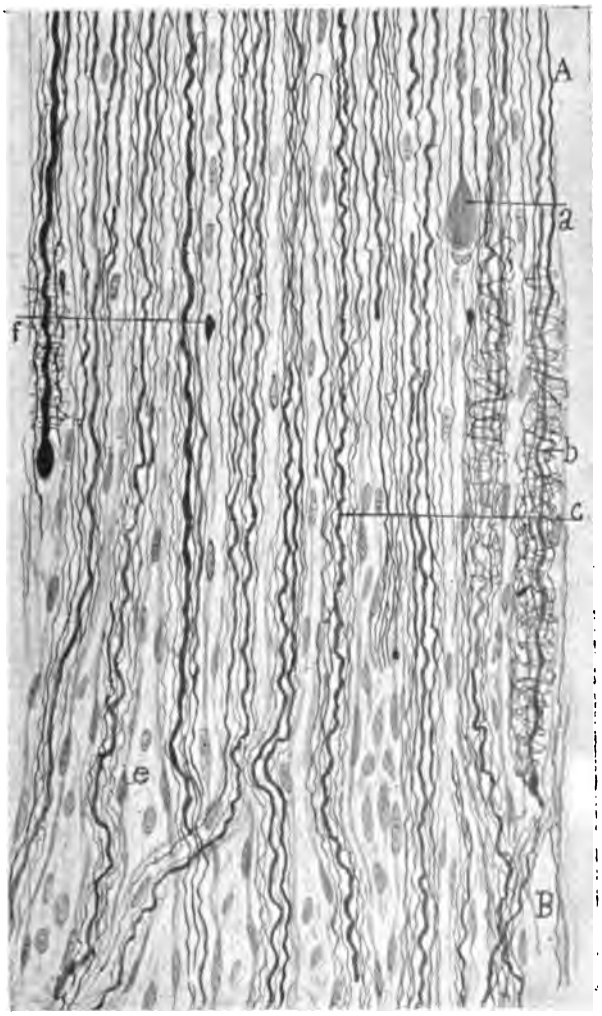


Fig. 12.—Trozo del cabo central en su tránsito al segmento cicatricial. Repárese que las fibras se disponen en hacecillos paralelos revestidos por una membrana nucleada: A, región no fasciculada del nervio; B, región fasciculada y comienzo de la cicatriz; a, maza gigantesca; b, ovillo nervioso; c, fibra gruesa de un haz nervioso; f, maza retrógrada; e, núcleo de la vaina perifascicular.

si todas las fibras ameduladas que en él intervienen reconocen la misma procedencia. Como luego veremos, es probable que algunas, quizá la mayor parte, sean la continuación de fibras de Remak. Añadamos aún que cada ovillo hállase rodeado de una membrana común nucleada y continuada con la cubierta de Henle de los fascículos de la cicatriz.

*Divisiones de las fibras nerviosas.*—Distingamos las divisiones de tubos medulados y las de fibras de Remak.

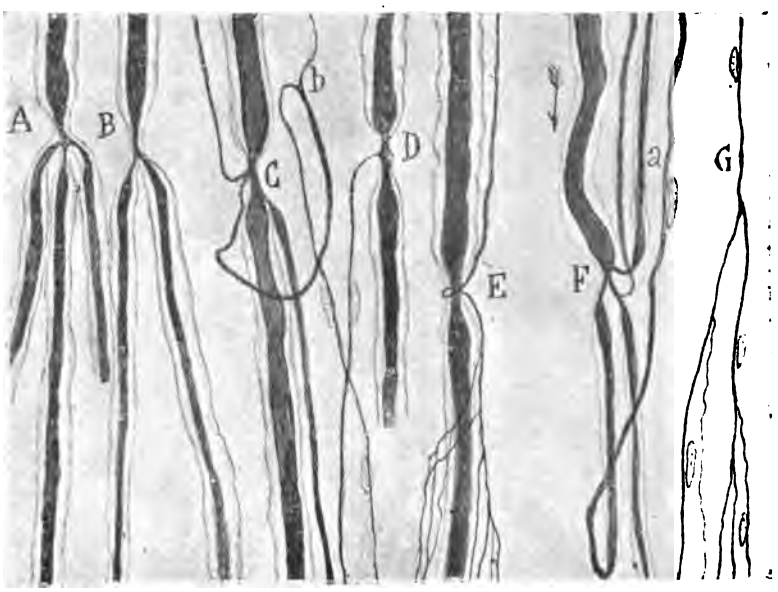


Fig. 13.—Diversos modos de división de las fibras nerviosas del cabo central: A, cabo medulado que generaba tres ramas meduladas; B, otro dividido en Y; C, tubo de cuyo trayecto emanaban tres ramas ameduladas, dos de ellas retrógradas; D, tubo provisto de colateral amedulada; F, tubo que se resolvía en cuatro ramas, tres de ellas retrógradas; E, fibra simpática dividida y rodeando un tubo medulado; G, otra fibra de Remak dividida.

*a)* La producción de nuevas fibras á expensas de tubos medulados del cabo central, es fenómeno raro, difícil de sorprender, según hemos hecho notar con ocasión del análisis de otros casos. Tales divisiones se presentan á cierta distancia de la herida y con cierta irregularidad caprichosa difícil de explicar. Así, en el ejemplo que nos ocupa, eran imperceptibles en todos los fascículos nerviosos del segmento central, menos en uno superficial, en donde se recogieron las divisiones reproducidas en la fig. 13, A, B, C. Lo que persuade que aun en los casos de obstáculo á la marcha de las fibras, los princi-

pales contingentes de conductores nuevos proceden, no del cabo periférico, sino de los tubos relativamente jóvenes del segmento cicatricial.

Por lo demás, las formas de división corresponden en principio, según dijimos más atrás, á las descritas por Ranvier y Stroebe. La génesis de las ramas tiene lugar, según mostramos en la fig. 13, A y B, en el extremo de la fibra preexistente al nivel de una estrangulación, con que resultan dos ó tres tubos medulados provistos de vaina de Schwan propia y más ó menos divergente. En fin, en otras ocasiones, quizá más frecuentes, la rama joven es colateral de un tubo antiguo y emerge al nivel de una estrangulación de trayecto, pudiendo exhibir ó no, según su edad, vaina medular (C y D). Los nuevos conductores apártanse desde su arranque más ó menos de la dirección del tallo de origen, acabando por situarse en territorios bastante alejados del cordón nervioso. Una vaina de Schwan propia los individualiza.

*Haces nerviosos.*—Casi todos los autores que se han ocupado de la regeneración del cabo central, tales como Ranvier, Vanlair, Stroebe, etcétera, mencionan la existencia, cerca de la región cicatricial, de haces de fibras nerviosas, en su mayoría meduladas, nacidas, al parecer, bien por sucesivas dicotomias, bien por división longitudinal múltiple al nivel de la última estrangulación de un tubo medulado preexistente. Citan también la frecuente coexistencia, dentro de tales fascículos, de una fibra gruesa y de otras finas, dando por muy probable ó seguro que estos delicados conductores proceden del trayecto del tubo voluminoso. En fin, aseguran, de común acuerdo, que todos los citados conductores neoformados yacen bajo la misma vaina de Schwan del tubo progenitor.

En nuestras preparaciones existen los mencionados manojos, que pueden extenderse muy adentro en el espesor del nervio; pero ni acerca de su composición, ni en lo tocante á la naturaleza del forro general envolvente, podemos compartir el parecer de los anatomo-patólogos citados. En nuestro sentir, los tales manojos resultan simplemente del avance dentro del nervio del proceso de fasciculación del segmento cicatricial, estando constituída la membrana que los rodea, no por una vaina de Schwan, enormemente distendida, sino por una cubierta de Henle, salpicada de núcleos y en un todo idéntica á la ofrecida por los haces nerviosos de la cicatriz (fig. 12, c). Así lo persuade el atento análisis de los cortes transversales del nervio, cerca de la interrupción, en los cuales, según se aprecia en la figura 14, que representa uno de ellos, cada haz, además de aparecer individualizado por una membrana nucleada, ostenta varios tubos provistos de una vaina de Schwan. Entre los conductores, unos son gruesos y exhiben capa medular, otros son medianos y finos y muestran solamente un limbo hialino periaxial, la *membrana vítrea* de Vanlair, formada, á nuestro parecer, de fina cutícula exterior y delgada capa protoplásmica (d), continuada con la

del corpúsculo de Schwan embrionario que tapiza toda fibra neoformada ó inmatura. En cuanto á los conductores asociados dentro de los manojos del cabo central, sin negar que alguno de los finos pueda emanar de los gruesos, creemos que, en su inmensa mayoría, se continúan individualmente con tubos viejos preexistentes, ya medulados, ya simpáticos. Es más: parécenos sumamente verosímil que la mayor parte de las fibras finas constitutivas de los susodichos haces, representan axones de Remak multiplicados y accidentalmente asociados á uno ó varios tubos mielínicos voluminosos. Por lo demás, la abundancia de estas fibras finas es sumamente variable y, en algunos casos, más aparente que real, á causa de que no pocas de ellas afectan trayecto retrógrado, trazando asas, y yendo y viniendo repetidas veces dentro del mismo fascículo. A menudo hemos hallado los cabos de tales axones retrógados, provistos de sendas mazas extraviadas y como detenidas á diversas alturas del cabo central (figs. 12 y 9).

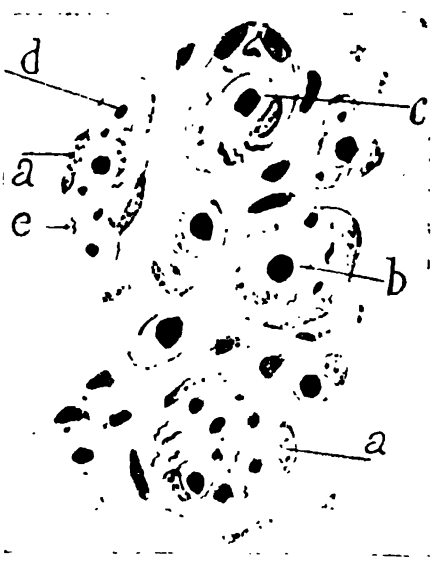


Fig. 14. — Corte transversal del cabo central de un nervio cerca de la cicatriz. Adviértense haces nerviosos individualizados por una membrana nucleada: a, núcleo de la vaina común del paquete; b y c, tubos gruesos medulados del centro de los haces; d, tubo sin mielina provisto de la vaina vítrea de Vanlair; e, fibras finísimas amedulladas. (Coloración nuclear por la tionina.)

*b) Divisiones en las fibras de Remak.*—Acabamos de aludir al frecuente encuentro de fibras de Remak, divididas dentro de los manojos del cabo central, y á su asociación con tubos medulados. Hemos mencionado también el hecho, ya observado por los autores, de la formación de ovillos y espirales en donde tales conductores finos rodean á los medulados ó gruesos, engendrando plexos complicadísimos. Réstanos ahora detallar la forma de la multiplicación fibrilar.

Desde luego puede afirmarse que la división de las fibras de Remak es muchísimo más frecuente dentro del cabo central que la de los tubos medulados. La observación directa del hecho, sin embargo, no siempre es cómoda, tanto por el riesgo de tomar equivocadamente una fibra neoformada motriz ó sensitiva por simpática, cuanto porque la mayoría de los citados conductores

de la vida vegetativa se disponen en haces apretados. De todos modos, en los casos más favorables, se reconoce fácilmente que las fibras hijas nacen por división dual ó múltiple y bajo ángulos agudos de las fibras preexistentes. Según mostramos en la fig. 13 E y G, hay tallos generadores que, multiplicándose varias veces en un corto trayecto, producen un haz de fibras delicadas, entre las cuales no faltan axones recurrentes y como extraviados, aun-

Fig. 15.—Trozo de segmento cicatricial. Los manojos formados por hebras finas y gruesas están individualizados por una membrana nucleada (a); b, haces cortados de través; c, capilar.

que, en su inmensa mayoría, se dirijan hacia la cicatriz. En otros casos, el número de fibras generado era de dos ó tres (fig. 9, c). En fin, á menudo hemos descubierto la minúscula maza de crecimiento circulando entre los tubos medulados, no siendo raro sorprenderla, según dijimos antes, vuelta hacia el centro.

**Segmento cicatricial.**—Preséntase cruzado de numerosos haces nerviosos continuados con los tubos medulados y amedulados del cabo central. En

ciertos sitios, pero menos frecuentemente que en el segmento proximal, aparecen mazas terminales grandes y chicas, así como los consabidos ovillos. Abundan notablemente las fibras bifurcadas y los tubos finales en fase de amiboidismo divisorio (fig. 15).

Fig. 16.—Músculo invadido por las fibras del cabo central durante su éxodo hacia la periferia: A, haces nerviosos; B, fibra muscular; a, mazas de crecimiento buscando una salida.

La trama cicatricial, sembrada de haces nerviosos, era difusa y extensísima, teniendo por límites hacia el cabo periférico un plano muscular y restos de exudados. Estos obstáculos, con ser poderosos á retardar la marcha de las fibras, no opusieron un dique infranqueable al crecimiento de éstas, ya que todo el espesor del músculo aparecía cruzado por infinidad de hacecillos nerviosos y de fibras sueltas, muchas de ellas extraviadas y recurrentes.

Entre los axones perdidos en la masa muscular, sorprendiéronse algunos provistos de maza terminal y otros ramificados y en estado de amiboidismo divisorio. Del otro lado del músculo encontráronse exiguos haces dispersos por la extensa faja cicatricial, que se prolongaba hasta el cabo periférico.

En la fig. 16 mostramos un corte del plano muscular que se oponía á la marcha de las fibras neoformadas y que apareció infiltrado en todos sus intersticios de haces y axones en vías de crecimiento.

En suma: el caso que acabamos de describir, uno de los más instructivos de la serie, demuestra que, cuando los obstáculos y la separación entre los dos cabos son de alguna importancia, á los veinticinco días la inmensa mayoría de las nuevas fibras del segmento proximal no ha logrado abordar todavía el periférico, deteniéndose en su camino y engendrando plexos, ovillos y sistemas retrógrados. Contra semejantes dificultades parece reaccionar el nervio, extremando su capacidad generadora de nuevos conductores, á fin de multiplicar las probabilidades de neurotizar el segmento periférico y de asegurar, por tanto, la continuidad fisiológica del antiguo cordón.

8. **CASO:** *Conejo cuyo nervio ciático fué seccionado sin dislocación de fragmentos y examinado veinticinco días después de la operación.*—Destinado á hacer *pendant* con el precedente, en el presente caso el cabo periférico se mostró completamente neurotizado. Un trozo de éste, tratado por el ácido ósmico, reveló tres ó cuatro tubos medulados; los demás, residentes tanto en los estuches viejos como en sus intersticios, carecían de mielina. En la fig. 17, B, mostramos un trozo de este cabo periferico, donde además de la abundancia de fibras nuevas, se echa de ver que no todas poseen igual espesor. Las hay finísimas (b), de menos de una micra de grueso y las hay relativamente robustas (a), continuadas con axones gruesos de la cicatriz. En esta figura apréciase también que al llegar al cabo periférico los fascículos de la cicatriz, se desintegran, deseminándose sus elementos, que se hacen menos flexuosos, por numerosos estuches. En fin, nótese aun que, por fuera del neurilema de dicho cabo, circulan numerosos paquetes nerviosos estraviados (c), muchos de ellos transversalmente dirigidos. Tales haces faltan siempre algunos milímetros por debajo del hileo nervioso.

En el cabo central no se ven mazas. Sólo en los parajes próximos á ciertos conglomerados de tejido cicatricial advertíase tal cual ovillo. Pocas fibras retrógradas y extraviadas en los músculos inmediatos á la cicatriz.

9. **CASO:** *Conejo cuyo ciático fué seccionado y examinado sesenta y ocho días después de la operación. El cabo superior fué envuelto y sólidamente sujeto á los músculos de la cadera.*—El animal adoleció de cojera, por parálisis de los musculos de la pierna, hasta los últimos días. La pata presentaba una ulceración

con deformación de la articulación del pie. Al examen macroscópico de los nervios descubiertos, advirtióse en el cabo central un tejido neuromatoso

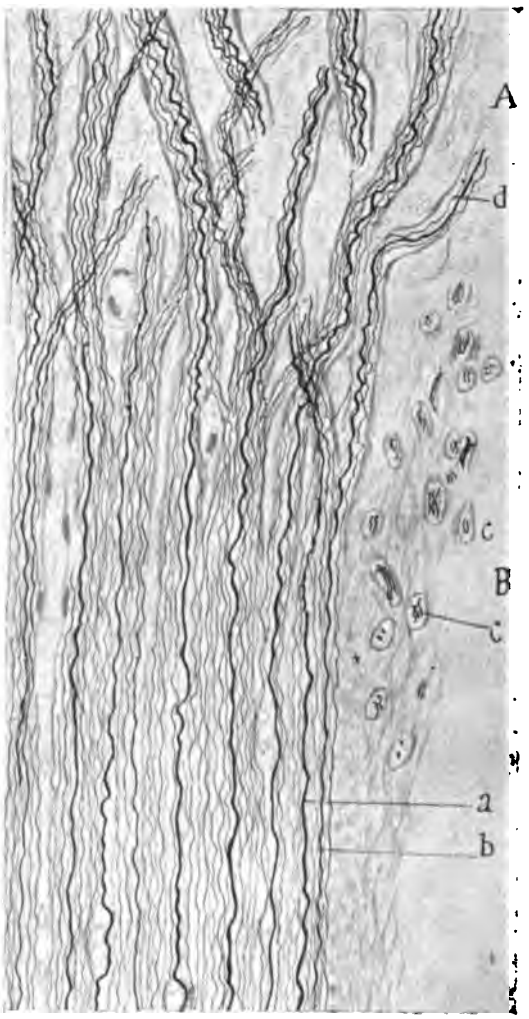


Fig. 17.—Trozo de cabo periférico y de cicatriz de un conejo veinticinco días después de la operación, y sin dislocación de fragmentos: A, región cicatricial; B, cabo periférico; a y b, fibras de este cabo; d, haz de la cicatriz.

incrustado en los músculos, desde el cual partían algunos tenues y casi invisibles hilos grises, que parecían buscar el segmento periférico, situado

cerca de tres centímetros más abajo. Este segmento mostróse inexcitable por la corriente farádica y exhibía un tono gris transparente.

**Cabo periférico.**—Contiene bastantes fibras nerviosas finas amedula-das, aunque en menos cantidad que el conejo sacrificado quince días después de la operación, y cuyos cabos nerviosos no sufrieron dislocación alguna. Poco más ó menos, una mitad de los tubos viejos poseía axones neoformados.

Lo fino y delicado de la impregnación de los axones del cabo periférico y la favorable orientación de los cortes, perfectamente paralelos al eje de éste, permitieron efectuar un buen análisis de los conductores neoformados. En esta preparación fueron observados dos hechos de grande importancia para la cuestión debatida: la existencia de mazas terminales orientadas hacia la periferia, y la presencia de fibras ramificadas, cuyo tallo emanaba de la cicatriz. Se nos permitirá describir con alguna minuciosidad ambos encuentros.

*Mazas del cabo periférico.*—Acabamos de decir que este segmento encerraba bastantes fibras nerviosas, que, al igual de otros casos, eran finas y gruesas (fig. 18).

*a)* Las *gruesas* carecen de mielina, se tiñen en café intenso y caminan solitarias por lo común, alojándose ya dentro ya fuera de los cordones protoplásmicos; diversidad de posición bien apreciable en los cortes transversales, donde se echa de ver, además, que en torno de las fibras independientes existe un limbo claro, especie de cubierta de Schwan rudimentaria, y tal cual núcleo superpuesto. De trecho en trecho, aunque no constantemente, ofrecen dichos conductores espesamientos protoplásmicos fusiformes, á veces ovóideos, y más ó menos ostensiblemente reticulados. Al cruzar por los acúmulos grasientos dichas fibras se ladean, exhibiendo de ordinario ciertos espesamentos correspondientes á los intervalos protoplásmicos de aquéllas (fig. 19, D).

En su mayoría, las fibras recias y medianas caminan solitarias; mas, según han reconocido los autores, no es raro verlas reunidas en haz apretado de dos, tres, cuatro y más conductores intra ó extratubarios. Cuando tales manojos yacen dentro de un cordón protoplásmico y topan con una serie de gotas adiposas, los hilos se disgregan (fig. 19, A y D), marchando unos marginales y trazando otros zig-zags y revueltas por entre la grasa; disposición interesante y difícil de comprender, en la suposición de que tales hilos se formasen *in situ* después de la disgregación medular y á favor de la diferenciación de una cadena de corpúsculos de Schwan, pero naturalísimo si se admite que dichas hebras avanzaron desde la cicatriz, en épocas diferentes y sorteando todos los obstáculos. En fin, algunos axones, después de un trayecto más ó menos largo, cesan bruscamente á favor de una intumescencia prolongada,

de figura olivar ó en huso, y á menudo de aspecto granuloso y aun vagamente reticulado. *Tal es la maza terminal, que, ocioso es advertirlo, hállase constantemente vuelta hacia la periferia.* En las fibras más espesas, este espesamento

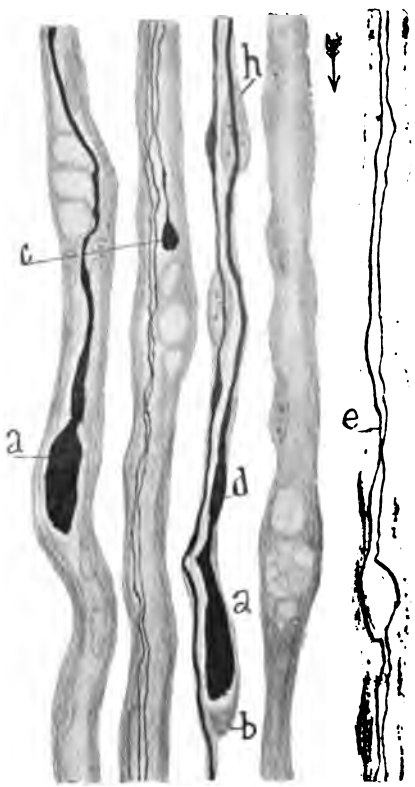


Fig. 18.—Estuches del cabo periférico de un nervio sesenta y ocho días después de la sección: a, mazas gruesas de crecimiento orientadas hacia la periferia; b, divertículo de la vaina que envuelve la maza; d, ensanchamiento preterminal de ésta; c, maza fina; h, núcleos de dos fibras situadas intersticialmente; e, fibras finísimas. La flecha marca la dirección del crecimiento.

final, cuya figura afecta variantes reproducidas en el grabado adjunto, suele ir precedido de una varicosidad fusiforme. En fin, las mazas interrumpen á menudo el curso de axones constitutivos de manojos (fig. 18, a).

Las citadas mazas, tanto del cabo central como del periférico, han escapado á la sagacidad de los autores. Sólo en la monografía de Stroebe halla-

mos algo que acaso se relacione con dichos botones terminales. Al hablar este autor de los cabos finales de las fibras jóvenes del segmento distal, dice que á veces presentan una hinchazón redondeada en figura de pico de sonda *(Sondenknopfahliche Anschwellung)*. Pero sobre que no es ésta la disposición de las mazas, en los dibujos anejos al texto representa dicho sabio los axones acabados libremente, sin espesamiento alguno. De todos modos, Stroebe considera dichos cabos enreciados homólogos de los *conos de crecimiento* descubiertos há tiempo por nosotros en las fibras nerviosas de la medular embrionaria (1).

*b)* Las *fibras finas* son mucho más numerosas que las gruesas y ocupan también indiferentemente los estuches y sus intersticios. Entre ellas y las gruesas muéstranse todas las transiciones, pudiéndose reconocer filamentos tan sutiles y pálidos, que sólo se observan claramente en las más intensas impregnaciones. Hemos consignado más atrás que, muy verosímilmente, tan delicadas hebras, vagamente perceptibles en los preparados de Büngner y Bethe, donde aparecen como estriaciones longitudinales, han contribuído no poco al error de la teoría poligenésica. De trecho en trecho, tales hebras muestran finos espesamientos fusiformes. En fin, las fibras finas, como las gruesas, rematan por mazas ovóideas, mucho más pequeñas que las precedentes y de ordinario menos prolongadas. (Figs. 18, c, y 19, E, F.) En ellas suele faltar el espesamiento preterminal.

Ocioso es declarar que hemos evitado cuidadosamente el error de tomar por mazas terminales simples varicosidades cortadas por su extremo periférico. Para evitar semejante equivocación, sólo hemos tomado por clavas verdaderas, y reproducido como tales (fig. 18), las situadas en regiones centrales de los cortes, es decir, las cubiertas encima y debajo por zonas transparentes que contenían fibras no interrumpidas. Advirtamos, además, que nuestro proceder carece del defecto del método del cromato de plata, el cual tiñe parcialmente y con cierta veleidad los axones; en nuestros preparados, toda fibra que goza, por su estado de madurez evolutiva, de capacidad selectiva, aparece impregnada en toda la extensión del corte, con tal que las piezas no sean excesivamente espesas.

*Fibras bifurcadas.*—En el caso que nos ocupa, sólo hemos sorprendido dos fibras de este género; pero tan claras, tan terminantes, que toda duda es imposible. Venía el tallo de la región cicatricial, y á distancia variable de su entrada en el cabo periférico, dividíase, generando en ángulo agudo dos

(1) Los ensayos que hemos practicado con el método de Stroebe (induración en Müller, coloración con el azul de anilina, etc.), nos han convencido de que en las preparaciones de este sabio los botones terminales no aparecen impregnados. Tampoco parecen teñirse las innumerables fibrillas ameduladas de la cicatriz.

ramas que, marchando nervio adelante, situábanse en los intersticios de los cordones protoplásmicos. Otras experiencias de regeneración, más adelante estudiadas, nos ofrecerán mayor caudal de fibras ramificadas y algunos nuevos detalles interesantes, que expondremos á su tiempo (fig. 19, B).

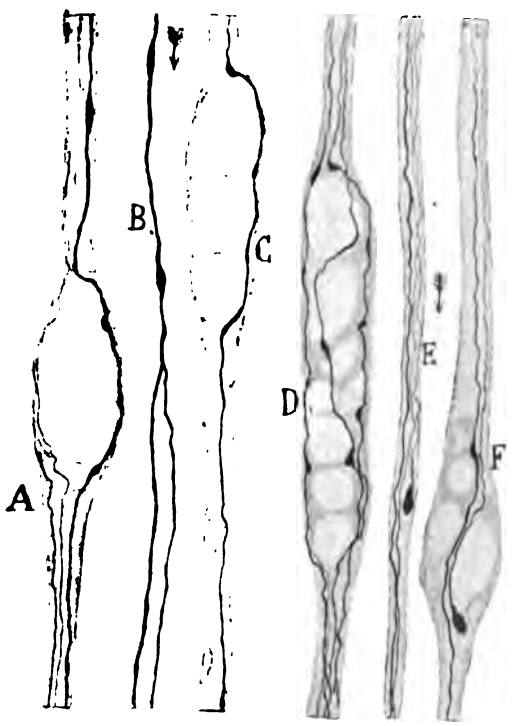


Fig. 19.—Diversos estuches del cabo periférico de un nervio sesenta y ocho días después de cortado: A y G, paso de las fibras al nivel de un acúmulo grasiento: D, posición ocupada por tres fibras de un estuche; E, estuche fino con hebras delicadas, una de ellas acabada en maza; F, maza que acaba de salvar el obstáculo de un acúmulo grasiento; B, bifurcación evidentísima de una fibra intersticial.

La circunstancia de que las bifurcaciones y mazas del cabo distal se nos han presentando únicamente cuando, á causa del obstáculo á la reunión de los segmentos, se retardó notablemente la neurotización del periférico, parece denotar que el tránsito de las mazas á lo largo de éste tiene lugar muy temprana y rápidamente en los ejemplos de reunión inmediata, quizá en

una época en que la apetencia de las fibras por el nitrato de plata alcanza aún poca intensidad y constancia.

**Cabo central.**—En los cortes bien axiales muéstrase deshilachado y desmedulado en bastante extensión. Entre los haces aparecen tabiques conectivos embrionarios y algunos leucocitos. El espesor de los manojos hállase sembrado de mazas gruesas y finas, tubos retrógrados y en asa y ovillos nerviosos complicados, al modo de los anteriormente descritos. Los referidos haces tórnanse flexuosos y penetran en la cicatriz dividiéndose y subdivi-

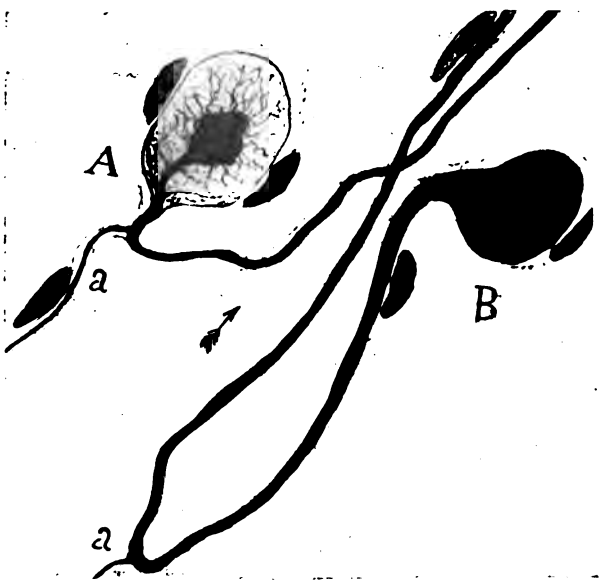


Fig. 20.—A y B, mazas retrógradas del cabo central; a, ramas colaterales retrógradas.

diéndose, y adquiriendo gran variedad de direcciones, inclusas las transversales y retrógradas. Algunas fibras se habían insinuado, después de extraviarse, entre el neurilema y los tubos nerviosos, trazando vueltas transversales. En fin, los músculos inmediatos mostráronse inundados de fibras diseminadas.

Entre las mazas estraviadas halladas en el cabo central, nos llamaron la atención dos voluminosas que presentamos en la fig. 20. La fibra de que eran continuación, marchaba primeramente en sentido centrípeto por entre los paquetes nerviosos y, cambiando bruscamente de dirección, se volvía hacia la cicatriz, después de emitir en el punto de inflexión una rama fina retró-

grada que pudo seguirse largo trecho (a). Una de las mazas (A) mostraba un foco neurofibrillar rodeado de un protoplasma surcado por hebras divergentes y serpenteadas.

**Segmento cicatricial.**—Cerrado el paso á las fibras emigrantes por los planos musculares y aponeuróticos, el fibroneuroma difuso de la cicatriz, después de extenderse sobre un medio centímetro, se fragmentaba en raicillas aisladas, una parte de las cuales solamente acertó á salvar el obstáculo. Más allá del músculo, la persecución de los haces fué laboriosa; pero, sin embargo, en todos los territorios interpuestos entre ambos cabos pudo confirmarse la existencia de fibras nerviosas diseminadas. Por indudable tenemos, pues, que en los casos descritos por Bethe y Van Gehuchten ocurría lo mismo, sólo que estos sabios, fiando poco de la exploración minuciosa de la cicatriz, tomaron erróneamente la extinción macroscópica del nervio ó cabo central por una verdadera interrupcion microscópica. De todos modos, en la experiencia que nos ocupa, no más un pequeño contingente de las fibras nerviosas del cabo central logró asaltar el periférico; lo que explica, dicho sea de pasada, la falta ó insuficiencia de la excitabilidad eléctrica de éste. Juzgamos que la cantidad de fibras perdidas en músculos y tejido conectivo, circunvecino del segmento proximal, fué enorme y muy superior al contingente normal del nervio ciático. De donde puede inferirse como muy verosímil esta ley: cuanto mayores son las resistencias opuestas al éxodo de los tubos nerviosos neoformados, más se acrece el poder generador de éstos. El retardo de la neurotización resulta, por tanto, lógica consecuencia de la existencia de estos obstáculos mecánicos; á mayor espacio que recorrer, corresponde, naturalmente, más tiempo invertido en el camino.

**10. CASO:** Iguales resultados que en el caso precedente se obtuvieron en dos perros de dos ó tres semanas, tratados del mismo modo y examinados setenta días después de la operación. También el cabo periférico ofreció una regular cantidad de fibras gruesas y finas. Dentro del central abundaban fibras extraviadas y detenidas, acabadas en mazas. El análisis del segmento intermediario ó cicatricial resultó muy difícil y laborioso, por la gran talla que alcanzó el animal y el curso laberíntico de los haces nerviosos. Bajo este aspecto, convienen mucho mejor los pequeños animales, en los cuales nervios y distancias disminuyen en grado favorable al éxito de la exploración.

**11. CASO:** En fin, no reseñamos tampoco, por la menuda, otros casos parecidos; por ejemplo: el de un gato joven, á quien, después de serle resecado un centímetro del cabo distal, le fué suturado el central en los músculos de la nalga. El examen practicado á los dos meses y medio mostró el cabo periférico un poco excitable bajo la corriente farádica y regularmente neurotiza-

do. Casi por completo faltaron mazas y ovillos en el cabo central y segmento cicatricial. Como siempre, los tejidos circunvecinos hallábanse inundados de fibras jóvenes extraviadas, según hizo notar ya Vanlair.

## CASOS EN QUE SE CREARON GRAVES DIFICULTADES Á LA MARCHA DE LAS FIBRAS Y AL RETOÑAMIENTO DEL CABO CENTRAL

12. **CASO:** *Gato de dos semanas, en el cual, arrancado el ciático á su salida de la pelvis, se resecó el cabo periférico y se llevó hacia la piel al través de la herida de un músculo.*—Para mantenerlo en su posición intramuscular y subcutánea se suturaron los labios del ojal muscular. En fin, el cabo nervioso asomaba en la herida de la piel, entre dos puntos de sutura. El animal sacrificóse á los setenta y dos días.

**Examen macroscópico y eléctrico.**—El cabo central, de color grisáceo, y pronto descompuesto en raicillas transparentes, perdidas en los intersticios del muslo, no pudo seguirse macroscópicamente. Aplicados los reóforos á su porción más elevada, quejóse el animal y sacudió la pata paralítica. Sin embargo, nos pareció, después de detenido examen, que en estas contracciones no tomaba parte, ó la tomaba muy débilmente, el sóleo y demás músculos inervados por la porción subsistente del cabo periférico. El restablecimiento de las vías nerviosas resultó casi perfecto, exclusivamente para los músculos del muslo inervados por la porción más alta del segmento central; en efecto, estos nerviecitos, relativamente cortos, habían podido crecer libremente, llegando á su destino; en tanto que los conductores más largos consignados á la pierna no habían logrado quizá, al menos en su totalidad, alcanzar sus terminaciones nerviosas. Hagamos notar que el animal cojeaba muy poco en los días precedentes á la operación, resintiéndose solamente de cierta torpeza y como paresia de los músculos de la pierna.

El cabo periférico fué disecado con gran dificultad, así por su aspecto deshilachado y rojo grisáceo, fácilmente confundible con el tejido embrionario, como por estar fuertemente adherido á la cicatriz subcutánea é intramuscular. Excitado eléctricamente, provocó algo de dolor (reacción muscular general poco enérgica) y débiles, indecisas contracciones en los músculos de la pierna. El máximo de efecto, nunca considerable, logróse aplicando los reóforos en la corva, en la porción libre del segmento distal. De todos modos, los resultados fueron poco concluyentes y harto menos expresivos que los anunciados por Bethe y Van Gehuchten.

El examen macroscópico del segmento cicatricial ó intermediario anunciaba á primera vista una especie de disolución del cabo central. Mas esto

era mera apariencia, debida á la delgadez, palidez y diseminación de los haces nerviosos. En realidad, una serie de cortes del tabique fibroso embrionario intercalado entre los cabos nerviosos, comprendiendo los músculos, demostró que los tractos de fibras jóvenes habían logrado, después de muchas revueltas, hacerse subcutáneos y abordar parcialmente la región libre del cabo periférico. Pero de lo alto del segmento central partían también raicillas nerviosas de nueva formación, que se perdían en los músculos del muslo, sin juntarse con el cabo periférico.

**Examen microscópico del cabo periférico.**—Más de los dos tercios de los estuches de Schwan contenían fibras medianas, gruesas y finas, todas ameduladas. Estas fibras eran algo más abundantes en las regiones próximas á la herida, particularidad que, en este caso, no puede explicarse invocando la acción excitadora del cabo central, según hacen Büngner, Bethe y otros, porque, precisamente, y á causa de la gran curva descrita por el cabo periférico, el extremo libre de éste hallábase más alejado del segmento proximal que una buena parte del trayecto ulterior.

La entrada de la fibras nerviosas sorprendióse fácilmente en cortes de la piel y tejido conectivo subcutáneo, donde se reconoció que toda la porción más superficial del nervio había desaparecido, desembocando el cabo libre ahora en una trama de tejido embrionario subcutáneo, en la cual pululaban manojos de fibras jóvenes.

En la fig. 21 mostramos un corte del extremo libre subcutáneo del segmento periférico. Advertíase que el nervio constaba de muchos fascículos gruesos ó secundarios, algo apartados entre sí, é inundados de tejido conectivo cicatricial. A cierta distancia del punto de sección, los tubos viejos de cada manojo se mantenían paralelos y coherentes, separados por corpúsculos intersticiales fusiformes poco abundantes; mas conforme nos acercamos al paraje de la interrupción, los estuches protoplásmicos se separan, tórnanse flexuosos, pierden el paralelismo originario y se empotran entre series ó líneas de corpúsculos embrionarios. Una parte de éstos se insinúa también en el interior de los viejos tubos, constituyéndose de esta suerte algo así como cartuchos celulares, que se prolongan un cierto espacio dentro del cordón nervioso.

Esta mezcla y penetración recíproca de las masas embrionarias de la cicatriz y de los viejos estuches de Schwan es tan íntima, que cuesta á menudo trabajo y, á veces, resulta imposible precisar el lugar en que cesa positivamente el cabo periférico y comienza el neurofribroma cicatricial. Tamañas dificultades se acrecen aún á consecuencia de la pérdida del paralelismo de los fascículos gruesos del nervio, los cuales se disgregan cerca del extremo libre, tomando variedad de direcciones. Así, en los cortes paralelos al eje del cabo periférico, aparecen unos á lo largo y otros de través.

Naturalmente, el examen de las fibras penetrantes sólo puede hacerse en los haces nerviosos rigurosamente paralelos al corte; por ejemplo, en el pre-

Fig. 21.—Hileo del cabo periférico de un nervio cortado, preparado setenta y dos días después de la sección: a y b, fibras gruesas circulantes por la cicatriz y venidas del cabo central; d y c, fibras bifurcadas en ángulo agudo; f, mazas de crecimiento que caminan intersticiales; e, fibra cuyas dos ramas iban á haces nerviosos diferentes.

sentado en la fig. 21. Adviertase cómo las fibras nerviosas, dispersas en la cicatriz, se concentran al abordar el cabo central, por cuyos viejos tubos se

prolongan indefinidamente y sin interrupción. Algunas fibras gruesas dividense antes de abordar los estuches, engendrando dos ó más ramas finas dirigidas á la periferia é insinuadas en diferentes vainas de Schwan. En fin, no lejos del cabo libre, pero dentro del nervio, se sorprende alguna maza.

El encuentro y penetración de los tubos jóvenes de la cicatriz en el cabo periférico parece constituir un proceso laborioso y ocasionado á extravíos y errores. Lo prueba el hecho de que muchos hacecillos abordan á aquél, no por su sección, sino por su trayecto, viéndose obligados á retroceder sobre el neurilema, hasta tropezar con la puerta de entrada. En esta brega por dar en el blanco extravíanse muchas fibras, algunas de las cuales las hemos hallado trazando revueltas y como desorientadas cerca de dos décimas de milímetro por debajo de extremo nervioso libre. Según dejamos consignado más atrás, el neurilema parece constituir obstáculo poco menos que infranqueable. Es para nosotros indudable que, según la afirmación de Forsmann, las fibras jóvenes son atraídas por alguna substancia quimiotáctica, derramada por los estuches de Schwan, comparables en esto con los tubos cazaleucocitos usados por Massart y Bordet, Gabritchewsky, Metchnikoff y otros en sus experiencias anatomo-patológicas.

En el caso que nos ocupa, una porción del cabo periférico fué seccionada transversalmente, al objeto de estudiar la estructura de los estuches y la posición de las fibras nerviosas nuevas. Como aparece en las figs. 22 y 23, por este tiempo cada estuche consta de tres partes, concéntricamente dispuestas: 1, una zona periférica fibrosa provista á menudo de núcleos que parecen emanar del tejido conectivo intersticial; 2, un eje protoplásmico *(banda celular)*, constituído por series de células de Schwan (e), más ó menos atrofiadas; y 3, un espacio claro, como linfático, situado entre la cubierta fibrosa y el eje protoplásmico (i). En cuanto á las fibras neoformadas, en su mayoría muy finas, yacen constantemente en la zona cortical del eje protoplásmico, jamás en el espacio vaginal mencionado (b). Cuando dicha banda protoplásmica alberga depósitos grasientos y restos del antiguo axon (e, f), las fibrillas jóvenes dislócanse hacia la periferia. En fin, compruébase la existencia de fibras intersticiales, es decir, situadas fuera de los estuches (d), así como la presencia de bandas protoplásmicas vacías (c).

En la figura 23, a, que reproduce un corte longitudinal, muy ampliado, de dos vainas del cabo periférico, aparecen más detallados aún sus diversos factores integrantes. Repárese que la membrana exterior no se parece nada á la de Schwan, pues es gruesa y estriada á lo largo, y nótese asimismo cómo las fibras nuevas finas y ameduladas yacen dentro del protoplasma de los cordones celulares. En fin, en él mostramos una serie de fagocitos (células de Schwan libres con gotas de grasa), situados junto á un capilar sanguíneo. Su disposición conviene perfectamente con lo descrito por Stroebe. Séanos

lícito solamente llamar la atención acerca del hecho de que, no obstante contener tales células *detritus* de mielina, jamás atraen á los axones de nueva formación, como debería ocurrir si la teoría quimiotáctica de Forsmann fuera cierta en sus detalles (véase más adelante).

**Cabo central.**—Como en otros casos, comprobóse también que se continuaba con las fibras de la cicatriz. No se hallaron mazas ni ovillos, sin duda porque sin obstáculo inmediato (recuérdese que el cabo central fué simple-

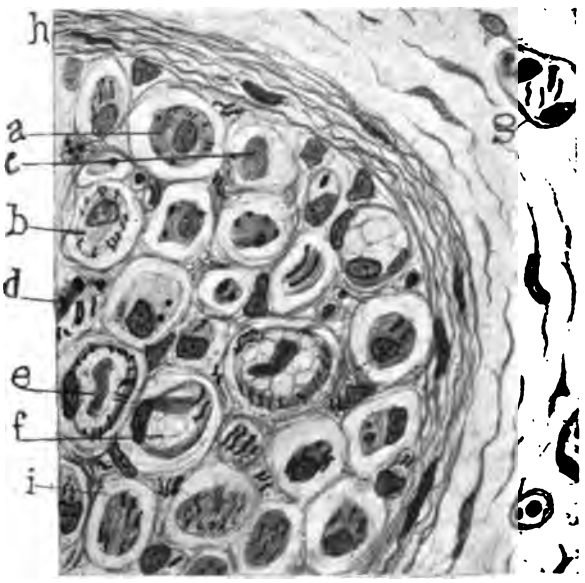


Fig. 22.—Corte transversal del cabo periférico regenerado. Coloración subsiguiente por la tionina: a, bandas protoplásmicas; i, espacio vaginal; f, acúmulos grasientos; h, vaina laminosa; g, haces extraviados en los intersticios del nervio.

mente arrancado sin dislocación), los tubos jóvenes crecieron libremente por los intersticios del muslo. Excusado es decir que las divisiones abundaban en los tractos cicatriciales, y muy singularmente en la corriente de fibras que, á través de los intersticios musculares, se dirigía á la piel para empalmar con el cabo periférico.

**13. CASO:** *Conejo cuyo ciático fué seccionado en medio del muslo y autopsiado á los cincuenta y seis días.*—El cabo inferior, al revés que en el caso antes historiado, fué replegado en el hueco poplíteo, mientras que el superior, extraído cerca de la pelvis, se sujetó con un punto de sutura á la herida de

la piel. Una vez cosida ésta, asomaba el cabo nervioso en la superficie cutánea.

**Examen macroscópico y eléctrico.**—Puestos los cabos al descubierto, operación que resultó harto trabajosa (el cabo central aparecía como diseminado y fusionado con la cicatriz cutánea), ensayóse la excitación eléctrica. Estimulado el proximal por cima de su inserción en la piel, produjo vivos

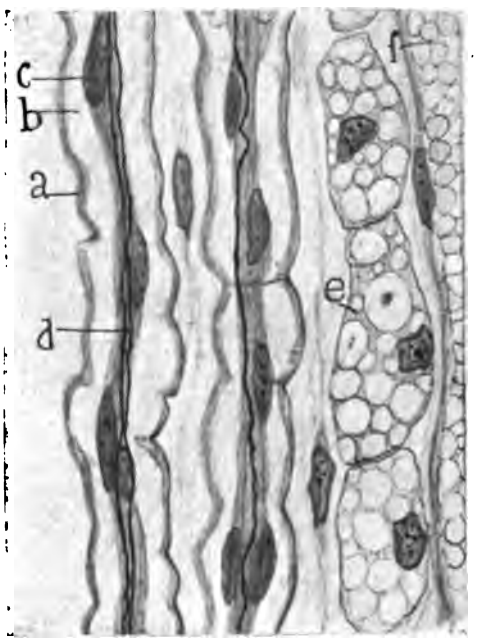


Fig. 23.—Detalles de los estuches del cabo periférico de un nervio interrumpido y preparado setenta y dos días después de la sección. Coloración subsiguiente en tionina: a, cubierta fibroide exterior del estuche; b, espacio plasmático; d, fibras neoformadas; c, núcleos de las bandas celulares; e, fagocitos con gotas grasientas; f, vaso sanguíneo.

dolores y la consiguiente reacción generalizada. También la pierna operada se contrajo; pero un examen atento reveló que ni el sóleo ni los demás músculos inervados por la porción terminal del ciático colaboraron en la contracción. En realidad, las sacudidas de la pierna y pie debiéronse á la intervención de las ramas musculares más altas de dicho nervio y las procedentes del cruzal.

La excitación del cabo periférico (que apareció gris transparente y con

evidentes señales de atrofia) no provocó contracción ninguna ni reacción sensitiva. Hacia lo alto, este segmento disminuía de espesor y se disipaba casi enteramente, perdiéndose en el tejido cicatricial. Sin embargo, percibióse un tracto gris fino que, saliendo del cabo superior, parecía dirigirse hacia el inferior ó hacia sus inmediaciones. En suma: macroscópica y eléctricamente, la interrupción de dichos cabos semejaba completa ó casi completa.

**Examen microscópico del cabo periférico.**—Los cortes practicados á lo largo cerca del extremo libre y de través en parajes muy alejados, permitieron reconocer, según era de presumir, que la inmensa mayoría de los fascículos nerviosos carecía de fibras neoformadas. Con todo eso, el análisis prolijo de estas preparaciones reveló que, á pesar de los obstáculos creados al éxodo de las fibras, un pequeño grupo de conductores aferentes había ganado el tejido cicatricial vecino á la puerta de entrada y penetrado en dos solos fascículos. Según cálculos aproximados, esta neurotización no pasaba, sobre poco más ó menos, del octavo ó noveno de la totalidad de los tubos antiguos.

Excusado es consignar que la parcialidad y eventualidad de semejante neurotización constituye un argumento por demás significativo y comprometedor de la hipótesis de Büngner y Bethe. En efecto: resulta inconcebible que muchos de los haces secundarios del nervio no hayan mostrado ni trazas de iniciar la autoregeneración, no obstante aparecer todas las áreas del cabo periférico, así las neurotizadas como las no neurotizadas, igualmente alejadas del segmento central y sometidas, por ende, en igual grado á la influencia excitadora de los centros.

Muy expresivos eran también los cortes axiales de la vecindad del extremo libre del segmento periférico. Como en el caso anterior, los haces aparecían disgregados por colonias de corpúsculos conectivos embrionarios, algunos de los cuales obstruían la luz de los viejos estuches. Y en aquellas secciones rigurosamente paralelas al nervio, veíase, con una claridad capaz de turbar al más recalcitrante poligenista, que un grupo de haces aferentes de la cicatriz, después de rodear más ó menos los manojos del nervio viejo y de trazar revueltas dentro de la masa conectiva vecina al hileo nervioso, penetraba resueltamente en los antiguos tubos de Schwan, caminando paralelamente hacia la periferia.

La descripción que hemos hecho del fenómeno de la penetración de las fibras, con ocasión del relato de la precedente experiencia, nos dispensa de entrar aquí en ciertos pormenores. Séanos, empero, lícito añadir algunas particularidades concernientes á la ramificación de las fibras nerviosas del cabo periférico, asunto de transcendental importancia para la discusión que nos ocupa.

Según mostramos en la fig. 24, a y e, las divisiones de las fibras se presen-

tan, sobre todo, en axones espesos ó de mediano grosor, y tienen lugar, tanto en el hileo ó puerta de entrada del nervio, como en el espesor de éste. De ordinario, las ramas hijas del hileo se separan en ángulos amplios y se dirigen, ya á regiones distantes del mismo fascículo nervioso, ya á manojos diferentes. Por lo contrario, las ramas nacidas dentro del viejo cordón se separan

Fig. 24.—Hileo ó extremo cicatricial de un fascículo nervioso del cabo periférico: a y b, fibras nerviosas de la cicatriz cuyas ramas penetraban en varios estuches del segmento distal; e, fibra que se bifurcaba en rama gruesa y fina, esta última intersticial; d, maza de crecimiento; f, estuche vacío.

en ángulos agudos y suelen inervar, ora un mismo estuche, ora, y esto es más frecuente, estuches separados ó estuche é intersticio (fig. 24, e).

El número de fibras hijas producidas por los conductores aferentes son dos, lo más tres, por división; mas sucediéndose nuevas dicotomías, tanto en el hileo como en el espesor del nervio, cada tubo puede generar cuatro, seis, diez y más axones derivados. Las dicotomías, frecuentes en el primer tramo del viejo nervio, disminuyen progresivamente, hasta el punto de ser rarísimas al llegar al segundo milímetro. Del tercero en adelante no hemos conseguido sorprender ninguna. Las citadas ramas caminan, tanto intra como extratubarias, no siendo obstáculo para la penetración de las mismas

en los estuches los acúmulos de células embrionarias que obstruyen las entradas. Inútil es advertir que no faltan nunca mazas de crecimiento, por supuesto, con el cabo libre orientado hacia la periferia. También éstas ofrecían cierta intumescencia preterminal.

Un punto interesante consiste en averiguar si las ramas constitutivas de un haz intratubario proceden ó no de un solo conductor aferente. En ciertos cortes convenientemente orientados hemos logrado reconocer que, á menudo, dichos manojos encierran hebras nacidas en axones diferentes. Así, en la figura 24, a, presentamos un axon que proveía de ramas á tres estuches del cabo periférico, en algunos de los cuales se insinuaban también fibrillas procedentes de una fibra vecina (b).

El hecho de congregarse bajo el estuche del tubo antiguo ramas nerviosas de orígenes diversos, así como la aparición ulterior de vaina medular y de cubierta de Schwan especiales para cada una de ellas, da á entender que, en realidad, el forro limitante del estuche posee representación de vaina laminosa rudimentaria, siendo, por tanto, homóloga de la membrana envolvente de los hacecillos de la cicatriz. De donde resulta que los manojos intra ó extratubarios no son, en puridad, otra cosa que rudimento de fascículos nerviosos primarios.

**Segmento central.**—A fin de estudiarlo cómodamente, fué cortado en dos trozos: cutáneo ó terminal y superior ó pelviano. Ambos mostraron una buena impregnación, y reducidos á cortes longitudinales, se exploraron por entero.

Del trozo superior ó proximal sólo hay que decir que exhibía normalidad completa. En él no pudieron sorprenderse mazas ni divisiones. Las fibras simpáticas destacaban bien por su tono obscuro de los axones medulados, teñidos en rojo claro.

En cuanto al pedazo cutáneo, exhibió las lesiones acostumbradas: mazas de crecimiento, ovillos, fibras retrógradas, haces más ó menos separados por tabiques embrionarios, etc. Un examen cuidadoso del extremo libre y de sus conexiones con la piel, reveló que todo el pedazo superficial del nervio (que fué suturado con la herida tegumentaria) había desaparecido por completo, probablemente por inflamación necrosante y degeneración subsiguiente, acortándose el cabo central en términos de que el hilo que lo sujetaba, subsistente en la trama conectiva embrionaria, aparecía ahora completamente aislado y á bastante distancia del nervio. En cuanto á los haces de éste, difundíanse en plexo complicado dentro de la trama cicatricial, cruzaban después, en diversidad de direcciones, los planos musculares subyacentes, donde se detenían algunas mazas, y, en fin, salvando todos los tejidos intercalados hasta las regiones profundas, abordaban, en parte solamente, el segmento periférico. Los manojos, escasos en número, que lograron dar cima

á tan laborioso éxodo constituían una estrecha faja ó cinta plexiforme, que abordó casi transversalmente y por debajo del hileo á dicho cabo, y que, retrocediendo después, se diseminó en la trama embrionaria, punto de desagüe de los varios haces del segmento distal. Entre sus conductores figuraban recios axones y fibras medianas y finísimas.

Posible es que si se hubiera aplazado dos ó tres meses más la auptosia del animal, á la exigua corriente de fibras jóvenes arribadas á su destino hubiéranse juntado otros contingentes, con que la neurotización del nervio habría sido completa ó casi completa.

**14. CASO:** *Conejo joven en el cual ligáronse con «catgut» los dos segmentos central y periférico, siendo fijado el superior á la piel de la nalga y el inferior á la de la corva.* — A fin de asegurar la sujeción, fueron atados los hilos de dichos cabos á los puntos extremos de la sutura cutánea. Por la herida de la piel asomaban, pues, las fibras nerviosas, que se pusieron en contacto con una capa protectora de colodión. El examen se practicó á los setenta y cinco días.

**Caracteres macroscópicos y eléctricos.**—Antes de poner los nervios al descubierto, se advirtió en la pata la existencia de una úlcera con deformación de la piel é insensibilidad de ésta. A ella se debió, sin duda, la presencia de un infarto linfático de la corva. Abierta la antigua herida, descubrióse junto á la pelvis el cabo superior, el cual, sobre medio centímetro debajo de su emergencia, palidecía, resolviéndose en varias ramas grises, dos de las cuales se persiguieron hasta los músculos del muslo. La otra rama gris transparente, difícilmente perseguible por estar rodeada del tejido medular, se perdía en la piel de lo alto del muslo; este haz, tan atrofiado al parecer, representaba, sin embargo, el antiguo cabo central cosido al tegumento de la nalga. A pesar de nuestros esfuerzos, imposible fué demostrar por la disección macroscópica la comunicación del referido manojo con el cabo periférico. Era, pues, evidente que una buena parte del segmento próximal ligado y suturado había desaparecido, inflamándose y desmedulándose, además, un trozo considerable del tronco nervioso subsistente.

Excitado eléctricamente el cabo central, prodújose dolor, así como sacudidas enérgicas en varios músculos del muslo, y retracción de la pierna. Mas la exploración cuidadosa de los músculos contraídos demostró la absoluta inmovilidad del sóleo y demás músculos inervados por la porción terminal del ciático. Es más: la excitación farádica directa del sóleo no dió resultado, mientras que bastaba tocar ligeramente con los reóforos un músculo cualquiera del muslo para provocar encogimientos fibrilares.

Para cerciorarse bien de que los movimientos suscitados por estímulo del cabo central no eran de naturaleza refleja (es decir, producidos por la acción

del crural, etc.), fué seccionado el ciático á la salida de la pelvis: la paralización del nervio así aislado dió lugar á los mismos movimientos.

La disección del cabo periférico, fácil en la corva, fué muy premiosa y dificilísima hacia arriba, no pudiendo macroscópicamente determinarse su extremo libre, ya que el cordón se resolvía en *tractus* finos, pálidos, que se perdían en una ancha masa de tejido embrionario, prolongada hasta la piel de la porción inferior del muslo. El aspecto del cordón cerca del sóleo, único paraje en que se hallaba bien desprendido de trama cicatricial, resultó gris rosáceo, como el de un nervio simpático.

Excitado dicho cabo periférico cerca del sóleo, *no suscitó dolor ni contracción ninguna;* resultado importante, absolutamente contradictorio con el anunciado por Bethe y Van Gehuchten. Si por las consecuencias de la excitación eléctrica fuera lícito juzgar del estado del segmento periférico, habría que declarar que en el caso actual, á pesar de los dos meses y medio transcurridos, la pretendida autoregeneración no había comenzado siquiera.

**Examen micrográfico del cabo periférico.**—La inmensa mayoría de los estuches del nervio viejo aparecían vacíos, sin asomos de fibras neoformadas.

A fuerza de examinar cortes y más cortes longitudinales, halláronse, por fin, tres ó cuatro fibras finas ameduladas, en un pequeño sector superficial del nervio. Tales fibras perdíanse antes de la bifurcación del ciático, pues ni el *ciático poplíteo externo* ni el *interno*, particularmente empleados, ofrecieron ningún conductor neoformado. Para completar el examen estudiáronse también cortes del músculo sóleo, en el cual echóse de ver atrofia acentuada de las fibras musculares, cuyos núcleos se mostraron espesados y rodeados de gruesa zona de protoplasmas. No pudieron hallarse en la trama muscular tubos nerviosos neoformados, ni señales de los antiguos conductores.

**Examen micrográfico del cabo central.**—Reveló señales de inflamación y degeneración hasta su porción más superior, presentándose desmeduladas y con carácter embrionario muchas de sus fibras. Del cabo propiamente dicho partían numerosos manojos plexiformes, que se extendían bajo la piel é intersticios musculares más de un centímetro. Un grueso contingente marchaba hacia la herida, perdiéndose en el espesor de la cicatriz subcutánea.

Abundantísimas se mostraban las fibras retrógradas, las mazas terminales extraviadas y los ovillos nerviosos. De la comparación de algunos cientos de cortes, que comprendían más de dos centímetros de territorio cutáneo y muscular, resultó que la inmensa mayoría de los conductores neoformados no llegó á su destino, descarriándose entre los músculos y masas cicatriciales.

**15. CASO:** *Conejo cuyo ciático fué arrancado á su emergencia de la pelvis, en tanto que el cabo inferior, resecado un centímetro, se replegó hacia la corva, después de haberle aplicado una ligadura de «catgut».*—Bajo el examen macroscópico, que se efectuó dos meses después de la operación, ambos cabos aparecieron interrumpidos. El central, gris y espesado, perdíase en lo alto del muslo, en el seno del tejido cicatricial; mientras que el periférico, adelgazado y transparente, mostraba todavía restos del hilo de sutura. Ni la excitación del cabo central ni la del periférico produjeron contracciones. Era evidente que la pata paralizada no había recobrado todavía ni la movilidad ni la sensibilidad tactil y dolorosa.

**Examen micrográfico del cabo periférico.**—Ofrecía la disposición en cordones celulares y espacios linfáticos, tantas veces descrita, pero sin trazas de neurotización. Tampoco la región cicatricial inmediata mostró haces nerviosos neoformados.

**Cabo central.**—Una gran parte de este segmento, hasta muy cerca de su emergencia del eje raquídeo, hallábase degenerado y con un aspecto idéntico al del cabo periférico de los nervios cortados sin dislocación. Es decir, que exhibía cordones celulares con sartas de acúmulos grasientos; fibrillas nerviosas neoformadas, circulantes por el interior de dichos cordones y sorteando las gotas adiposas; series de fagocitos libres perivasculares; en fin, en algún conglomerado grasiento intracordonal aparecía todavía tal cual resto del axon antiguo.

Resultó, pues, evidente, en este caso, que las maniobras insistentes de arrancamiento nervioso habían mortificado una gran extensión del cabo central, el cual, para los efectos regenerativos, quedó dividido en dos zonas ó tramos: la superior, viva y dotada de capacidad de crecimiento, y la inferior, necrobiosada en sus axones y destinada á ser sustituída por las fibras de origen central. El examen de la porción más alta del nervio confirmó esta presunción, demostrando que los axones vivaces medulados se habían estirado (previa mortificación y eliminación del cabo necrobiótico), engendrando hebras nuevas penetrantes en la región degenerada. No faltaron tampoco mazas de crecimiento retrógradas (aunque pocas), ni ovillos, ni algunos haces extraviados. Indudablemente esta regeneración previa del cabo central fué causa de que á los dos meses todavía no hubieran llegado axones nuevos al segmento periférico.

**Segmento cicatricial.**—En la porción superior del muslo sorprendiéronse algunos haces nerviosos dispersos, que se perdían entre músculos, sin engendrar corriente poderosa. Verosímilmente, según dejamos dicho, ninguna fibra se aproximaba al hileo del cabo periférico, que sufrió igualmente una desintegración total en una buena parte de su trayecto, á causa de la ligadura de catgut y la consiguiente inflamación.

## EXPERIENCIAS EN CONEJOS ADULTOS

Los precedentes experimentos han tenido lugar en perros, gatos ó conejos de dos á cuatro semanas, período de tiempo durante el cual la actividad formática de las fibras nerviosas alcanza su máximo poder. Sin embargo, no

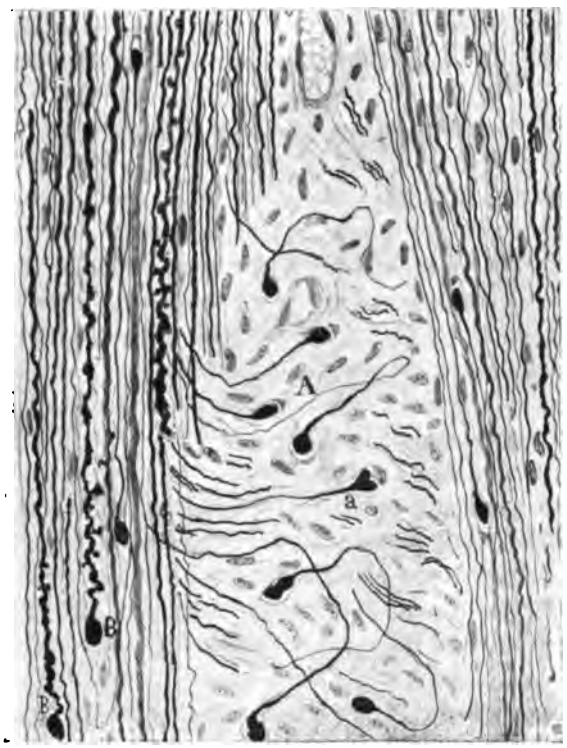


Fig. 25.—Tabique cicatricial penetrante en el cabo central, en donde se perdían muchas mazas de crecimiento: A, tabique conectivo; B, fibras en fase irritativa acabadas en maza; a, maza bilobada, fase probable de la división del axon.

carecía de interés averiguar si en los animales adultos las cosas pasan del mismo modo, salvo la diferencia de celeridad, y si el proceder del nitrato de plata proporciona también en aquéllos preparaciones expresivas y concluyentes.

Tres experiencias han sido efectuadas con esta mira en conejos que pasaban del quinto mes y podían, por tanto, considerarse como adultos. En el

uno fué cortado simplemente el ciático; en el otro se interrumpió el nervio vago; el tercero fué objeto de una resección del ciático con dislocación intramuscular del fragmento superior. He aquí los resultados:

**16. CASO:** *Conejo adulto á quien se seccionó el nervio ciático.*—Los fragmentos apartáronse por retracción natural más de medio centímetro. Transcurridos veintisiete días, sacrificóse el animal, después de practicar algunos ensayos de excitación eléctrica, probatorios de que la movilidad y sensibilidad de la pierna operada comenzaba á repararse. Una masa gris de poco más de dos milímetros juntaba los dos cabos. La reacción argéntica se logró perfectamente.

El *examen del central* mostró poquísimas divisiones; casi todas las fibras se continuaban directamente con los haces de la cicatriz. Era notable y no desprovista de significación la gran cantidad de mazas de crecimiento visibles entre los haces de dicho cabo y, particularmente, en las fronteras del segmento cicatricial. Muy particularmente concentrábanse esas mazas junto á tabiques cicatriciales espesos ó de planos conectivos cercanos á las lindes longitudinales del nervio (fig. 25, A). Excusado es decir que una gran parte de tales escrecencias seguía direcciones extraviadas y aun caminos retrógrados. Aunque menos numerosas, sorprendiéronse también dichas mazas en toda la extensión del segmento cicatricial.

Semejante abundancia de mazas terminales, muy superior á las que aparecen en las preparaciones correspondientes de los animales jóvenes (sección simple del ciático, examen á los veinticinco días), parece denotar una mayor lentitud de crecimiento de las fibras nerviosas en el conejo adulto, puesto que á los veintisiete días de la operación todavía existen muchos conductores que no han logrado sobrepasar los pequeños obstáculos opuestos á su marcha por la trama cicatricial. De notar era también en este caso el gran número de fibras retrógradas situadas dentro del cabo central, ó extraviadas y más ó menos recurrentes, por fuera del neurilema y tejidos circunvecinos. En nuestro sentir, este hecho, ya observado por Vanlair y comprobado por nosotros en casi todos los casos, significa que la acción quimiotáctica del cabo periférico es poco enérgica á la distancia máxima de separación de ambos fragmentos, ó se inicia relativamente tarde, cuando ya buena parte de los nuevos conductores, creciendo ciegamente en la dirección de la menor resistencia, tomó rumbos caprichosos é incongruentes (fig. 26, B).

En fin, no obstante el tiempo transcurrido (veintisiete días) de la operación, mostráronse también muchas fibras en fase de irritación formativa, es decir, provistas de apéndices terminados en grumos reticulados. Algunas de tales escrecencias yacían en medio de conglomerados grasientos (fig. 27, A). La fibra D, tomada de la misma preparación, parecía no haber iniciado aún el

proceso regenerativo, á causa, sin duda, de trastornos irritativos en vías de regresión. En fin, encontráronse también mazas de crecimiento provistas de larga colateral dirigida á la cicatriz (fig. 27, B), así como haces nerviosos re-

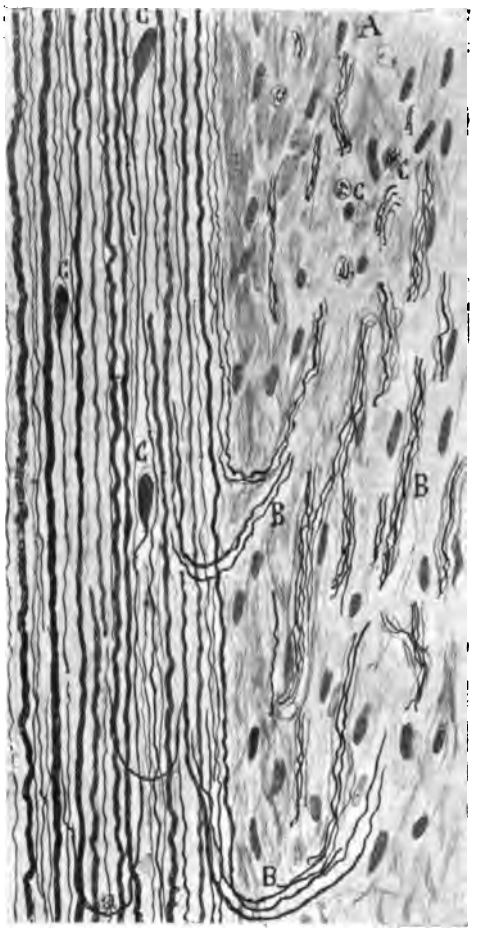


Fig. 26.—Región del cabo central del conejo adulto, situada cerca de la cicatriz: A, tejido conectivo perineurilemático; B, haces retrógrados que forman asas cruzando el neurilema; C, mazas retrógradas dentro del nervio; a, asa de fibras retrógradas.

llenos de fibras finas dispuestas en asas y acabadas en mazas delicadas y frecuentemente retrógradas. En la parte interior del haz mostrábanse hebras espiróideas, fase inicial probable de la formación de un ovillo (fig. 27, C).

El *examen del cabo periférico* fué muy demostrativo, revelando un gran número de fibras neoformadas de varias dimensiones, dominando las de mediano diámetro. Conductores ultrafinísimos, tan abundantes en las neurotizaciones tardías y laboriosas, son aquí bastante raros. Diríase que la ma-

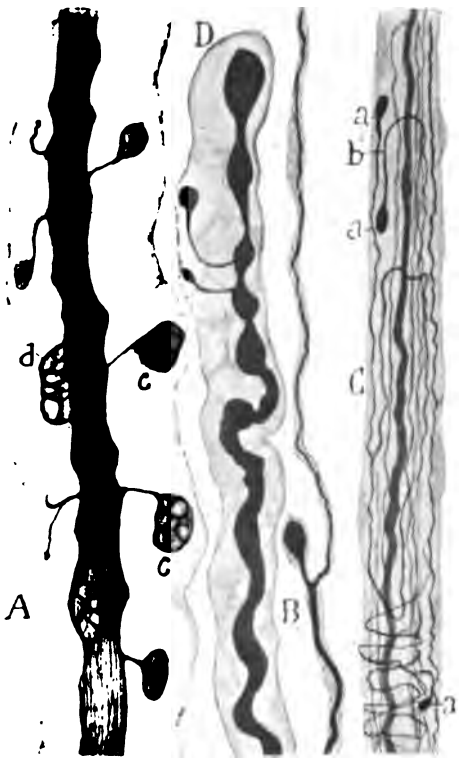


Fig. 27. —Algunas fibras tomadas del cabo central del conejo adulto: A, axon con fenómenos irritativos; e, excrecencias poliposas reticuladas; d, protuberancias reticuladas; B, axon provisto cerca de la maza terminal de colateral nucleada que marchaba hacia la cicatriz; D, axon degenerado que no ha iniciado aún su crecimiento; C, haz de fibras jóvenes con comienzo de formación de un ovillo.

yoría de los axones nuevos representan mera continuación de los preexistentes. Asimismo dispónense á menudo las fibras jóvenes en haces intra y extratubarios, siendo muy curiosas y expresivas las dislocaciones experimentadas por aquéllas al cruzar los acúmulos grasientos de los cordones celulares.

En la figura 28 reproducimos un corte longitudinal del cabo periférico, donde aparecen algunas disposiciones interesantes. Nótese en d una bifurcación en rama gruesa y rama fina, las cuales costean el acúmulo grasiento por debajo de la membrana, hasta que, cesado éste, se aproximan y con-

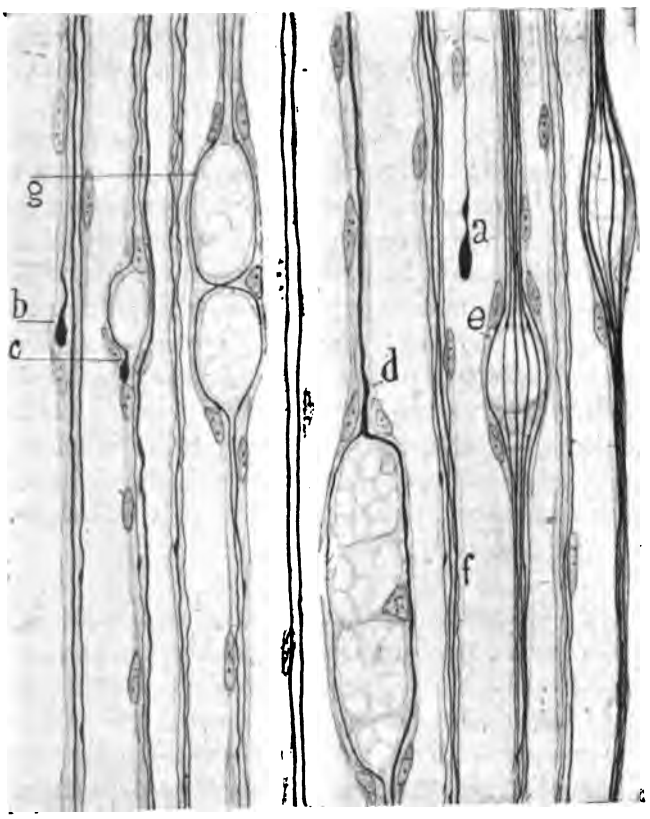


Fig. 28.—Fibras del cabo periférico del conejo adulto: a, maza intersticial; b, maza dentro de un cordón celular; c, maza después de salvar una gota grasienta; d, axon dividido encima de un conglomerado grasiento; e, haz de axones rodeando una gota grasienta; f, fascículo fibrilar con núcleos; g, dos hebras cruzadas en el intersticio de dos acúmulos grasientos.

centran en angosto conducto. Esta particularidad, bastante frecuente, sobre probar la neurotización exógena del segmento periférico, según hemos advertido más atrás, nos revela que las bifurcaciones de las fibras tienen lugar de preferencia al nivel de los obstáculos. A semejanza del río dividido en dos raudales al chocar contra el estribo del puente, la masa protoplásmica

semifluída de la maza de crecimiento quiébrase también en dos corrientes, que tienden á juntarse sin confundirse en cuanto es salvado el obstáculo. Cuando un grueso paquete fibrilar choca contra una gota grasienta, es común el que los axones converjan en los cabos de ésta, al modo de las varillas de un abanico (fig. 28, e). En fin, no es raro ver cruzamientos de hebras al nivel de los tabiques protoplásmicos separatorios de la grasa (fig. 28, g), así como mazas de crecimiento de varias dimensiones, yacentes tanto en los intersticios (fig. 28, a), como dentro de los estuches protoplásmicos (c).

El examen de esta preparación y otras análogas nos ha persuadido de que, cuando arriban rápidamente al cabo periférico los nuevos axones, las bandas celulares de Büngner se transforman y disgregan en seguida, aprovechándose sus núcleos para engendrar el revestimiento de las fibras neoformadas. En tales condiciones, los gruesos estuches rodeados de espacio plasmático que hemos encontrado en los cabos periféricos no neurotizados dos ó tres meses después de la operación (fig. 22, i), no llegan á formarse.

Del *segmento intermediario* poco hay que decir. Mostrábase, como siempre, compuesto de paquetes nerviosos plexiformes, preferentemente longitudinales. Las divisiones, poco numerosas en el comienzo del neuroma cicatricial, se hicieron más frecuentes junto al cabo periférico, sin alcanzar, empero, la inusitada riqueza de aquellos casos (caso 13) en que las fibras se estrellaron en su ruta contra escollos casi insuperables.

**17. CASO:** *Conejo adulto á quien se seccionó, sin dislocación, el nervio vago. Examen un mes después.*—La exploración macroscópica reveló la unión de ambos cabos, que tenía lugar á favor de un angosto espesamiento grisáceo.

No hay por qué detallar el examen micrográfico, que coincidió enteramente con lo expuesto en el caso anterior. El segmento periférico apareció enteramente invadido por axones nuevos que, después de cruzar la cicatriz, se juntaban á los tubos preexistentes del segmento central. Mostráronse rarísimas divisiones y pocas mazas terminales.

Una particularidad atrajo nuestra atención, y fué el gran número de axones finísimos, pálidos, fasciculados que poseía el segmento central é invadían la cicatriz. El examen comparativo del nervio operado y del nervio sano reveló que los citados manojos, de hebras meduladas y ameduladas sutilísimas, constituyen una disposición normal del vago, que encierra relativamente pocos tubos gruesos y medianos.

**18. CASO:** *Conejo adulto á quien se resecó un trozo de nervio ciático y le fué dislocado el cabo superior entre músculos. Examen á los dos meses.*—Macroscópicamente, los fragmentos estaban separados; pero el microscopio denunció,

como en otros muchos casos, la existencia de fibras unitivas que, cruzando músculos y tabiques cicatriciales, inervaban el cabo periférico.

Lo más interesante de este caso fué la enorme cantidad de ovillos ofrecidos por el cabo central y el comienzo de la cicatriz. Una vez más se reco-

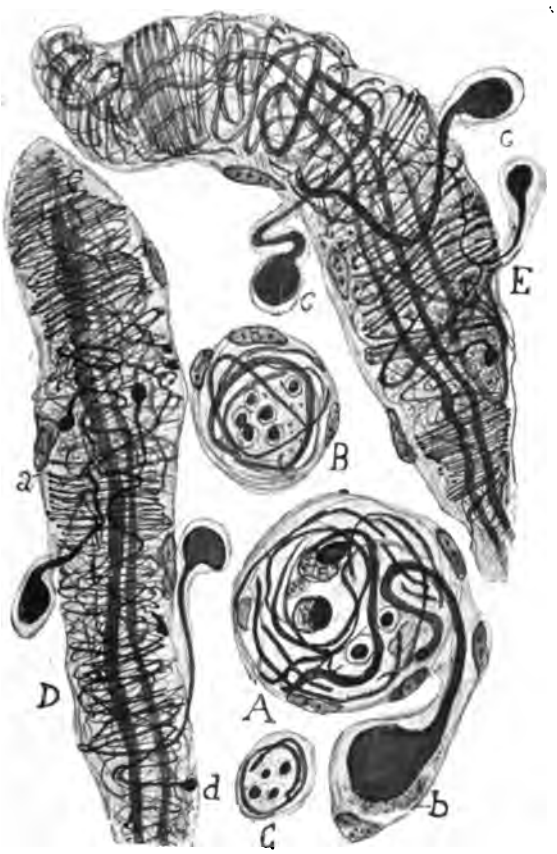


Fig. 29.—Ovillos del cabo central dislocado de un conejo adulto: A, B y C, ovillos de dimensiones varias cortadas de través; D y E, grandes ovillos vistos á lo largo; a, membrana exterior; b, cubierta de una maza gigante; c, mazas medianas; d, pequeña maza interior.

noció, según mostramos en la fig. 29, a, que los ovillos hállanse envueltos por una membrana de Henle, representando, por consiguiente, haces nerviosos del cabo central, cuyas fibras finas, en vez de crecer hacia la cicatriz, han descrito vueltas y revueltas en torno de los tubos medulados ó amedulados espesos, retrocediendo, es decir, subiendo y bajando muchas veces du-

rante su laberíntico itinerario. El término de cada axon fino, representado por pequeñas mazas, aparece perdido en el espesor del torbellino fibrilar (d); mas los axones robustos, medulados ó no, en su movimiento impulsivo, logran, á menudo, salvar el obstáculo del forro de Henle, asomando libremente sus mazas en el ovillo y buscando su ruta por entre los vecinos haces nerviosos. (Fig. 29, c.) No faltan tampoco mazas gigantescas (b), provistas de amplia cubierta nucleada. En fin, en la susodicha figura 29, A, B, C, reproducimos cortes transversales de ovillos en los cuales se advierte el variable número de axones centrales y los caprichosos giros de las fibras espirales. Ocioso es decir que el mecanismo de formación de los ovillos, cuyas fibras son todas de reciente creación, milita en contra de la teoría de Büngner y representa, por ende, un poderoso argumento en pro de la doctrina del crecimiento continuo.

## SÍNTESIS DE LAS OBSERVACIONES É INTERPRETACIÓN RACIONAL DE LOS HECHOS

El caracter esencialmente crítico de este estudio, principalmente consagrado al examen de los hechos tocantes al origen de las fibras nerviosas neoformadas y á la comprobación objetiva de los argumentos alegados por las dos escuelas rivales, no nos permite abordar de frente cuantas cuestiones de orden secundario se relacionan con el problema de la regeneración de los nervios. En otro trabajo trataremos de inquirir y esclarecer, en cuanto nuestras fuerzas analíticas alcancen, ciertos puntos accesorios, tales como el mecanismo de la reabsorción y fragmentación de la mielina; el proceso formativo de los cordones protoplásmicos y tubos vacíos del cabo periférico; la génesis de las vainas de Schwan definitivas del nervio regenerado; el origen de los núcleos de las fibras jóvenes, así como los efectos, harto discutidos, de la reunión artificial de nervios sensitivos y motores; la suerte que corre un cordón nervioso suturado en círculo; los resultados de la unión de dos cabos periféricos entre sí; en fin, la cuestión de la regenerabilidad de las fibras centrales, etc.

Por ahora, nuestro objeto se reduce á sintetizar los datos positivos concernientes al tema concreto de la regeneración, exponiendo, según nosotros entendemos, la marcha y el mecanismo del proceso de neurotización de los nervios interrumpidos.

El acto de interrumpir violentamente un cordón nervioso, quedando, por ende, absolutamente aislado de toda influencia trófica central, un grupo de axones nerviosos y de células de Schwan, despierta inmediatamente dos mecanismos reaccionales defensivos y esencialmente utilitarios: el primero, que

incumbe á las células de Schwan, tiene por finalidad inmediata destruir y reabsorber el axon y mielina inutilizados, dejando expedito el camino y libre el alojamiento consagrado á las nuevas fibras; el segundo, encomendado á los axones del cabo central, consiste en la creación, por estiramento y ramificación subsiguiente, de los conductores embrionarios, destinados á restablecer la continuidad anatomo-fisiológica del cordón nervioso traumatizado.

Ambos procesos son sucesivos, aunque se confundan y entremezclen en algunas de sus fases, desarrollándose, desde luego, y á partir de las veinticuatro horas, el de limpieza y descombrado, encomendado á los corpúsculos de Schwan, y sobreviniendo, inmediatamente después, el de la neoformación nerviosa, á cargo de los axones vivos del segmento central. Sujetos todos los actos formativos del organismo á la severa ley de la economía de espacio, es fuerza descartar primeramente lo muerto para alojar lo vivo ó renovado.

Para que las mencionadas células puedan cumplir tan importante cometido, comienzan por retornar á la turgescencia y actividad asimilativa de la época embrionaria, con que, según pensaba Ranvier, creciendo hacia dentro, enel tubo nervioso, estrangulan y fragmentan la mielina; luego multiplícanse repetidamente, conforme han observado todos los autores; una parte de los elementos hijos se ocupa en digerir el axon y la grasa, mientras que otra parte más importante aún, descartado y reabsorbido lo principal de los *detritus*, ó *caput mortuum* del antiguo nervio, funde, al parecer, sus protoplasmas y engendra un cilindro de luz casi borrada, y cuyas paredes aparecen salpicadas de núcleos. Estos cordones, en donde alternan porciones espesadas y adelgazadas, constituyen las *cintas celulares* de Büngner y de Bethe. De donde resulta que, según hace notar Stroebe, los corpúsculos de Schwan representan verdaderos fagocitos, los cuales, al modo de los leucocitos sanguíneos, son capaces de encarcelar partículas grasientas y de emigrar de su yacimiento primitivo. En nuestro sentir, coincidente con el del mencionado sabio, la inmensa mayoría de los corpúsculos granulosos intersticiales y pericordonales del segmento periférico, visibles meses después de la operación, no son otra cosa que células de Schwan dislocadas. Su apartamiento y emigración de las cintas celulares fueron tanto más fáciles cuanto que, ya desde las primeras fases del proceso degenerativo, la antigua vaina de Schwan fué reabsorbida. En la figura 23, e, reproducimos algunos de estos fagocitos de la extirpe de los corpúsculos de Schwan.

Semejante proceso degenerativo y destructivo tiene lugar tanto en el cabo central como en el periférico; mas con la diferencia esencial, ya reconocida por los antiguos histólogos, de que en el primero afecta no más unos pocos segmentos interanulares, encaminándose á eliminar la mielina, á fin de que el axon, vivo y pujante, pueda desembarazadamente crecer y proli-

ferar, mientras que en el segundo la degeneración se extiende á la totalidad de las fibras, abocando á la desaparición completa del axon y de la vieja vaina medular. Como dejamos consignado, hasta el antiguo forro de Schwan se destruye; de manera que, tanto en el cabo periférico como en la porción inflamada del segmento central, el estuche amplio destinado á contener ulteriormente las fibras jóvenes representa una membrana conectivo-endotelial de nueva creación, semejante á la vaina laminosa de Ranvier. Con Stroebe opinamos también que desaparece por reabsorción la zona última, más ó menos hinchada, del axon del cabo proximal, la cual, aplastada por el agente vulnerante ó inundada por los exudados, sufrió graves alteraciones. Posible es, asimismo, que caigan en necrobiosis aquellos segmentos axiles cuyas neurofibrillas, según resulta de nuestras observaciones, fueron asiento de enérgicos fenómenos irritativos (vacuolizaciones, creación de apéndices claviformes, etc.).

Acabamos de decir que aun antes de ser reabsorbidas las reliquias ó *caput mortuum* del tubo viejo del segmento distal, diferénciase en su lugar, y en virtud de la multiplicación de las células de Schwan, un cordón ó cilindro de hueco invisible, provisto de recios espesamientos correspondientes á los acúmulos mielínicos. Ya desde los ocho días de la operación se presentan estos cordones bien formados en algunas regiones del nervio. Ulteriormente, el protoplasma de las citadas *bandas celulares* se estira y vacuoliza en sentido longitudinal, y, en fin, á los dos ó tres meses constituirán tubos angostos de paredes nucleadas, donde hallarán albergue, si las dificultades del éxodo fibrilar no son insuperables, los jóvenes conductores llegados del cabo central. En fin, á los dos ó tres meses, en torno de estos tubos fórmase un espacio linfático separado del tejido conectivo intersticial, á favor de una cubierta fibrosa, rudimento, quizá, de la futura vaina laminosa. Esta interesante fase evolutiva aparece detallada en las figuras 22 y 23.

¿Qué significa la creación de los mencionados cordones celulares? Si no representan, como afirman Büngner, Wieting, Bethe, Ballance y otros, el resultado de un proceso progresivo destinado á engendrar, por diferenciación sucesiva, nuevos axones, ¿qué papel fisiológico será lícito asignarles? Reflexionando sobre este importante problema, cuya obscuridad ha motivado, y en cierto modo legitimado tantos errores, nosotros nos inclinamos á admitir que la principal función de las susodichas cintas celulares consiste en la secreción de substancias quimiotácticas positivas, capaces de excitar los movimientos amiboides y el estiramiento de los cabos de los axones jóvenes de la cicatriz, atrayéndolos hacia el segmento distal y obligándoles á penetrar en los estuches en vías de formación ó en los intersticios intercordonales. Dichas substancias reclamos se derramarían ya desde el sétimo ú octavo día de la operación, en el extremo libre del cabo periférico, cuyos cordo-

nes protoplásmicos podrían obrar sobre las fibras nerviosas á la manera de los tubitos de cristal llenos de materias reclamos, en las famosas experiencias de Pfeffer sobre los movimientos de los espermatozoides de las criptógamas. Hasta la forma cilíndrica y el paralelismo de las citadas sartas celulares parecen pertinentes al efecto; cada cordón ahuecado (ó fácilmente transformable en tubo por hendimiento longitudinal del protoplasma) marca en el nervio viejo una línea de máximo estímulo y un rumbo preciso, como las corrientes en el mar.

Por donde se ve que las células de Schwan desempeñan sucesivamente dos oficios. El primero consiste en destruir el axon y mielina del tubo muerto, coadyuvando á su reabsorción; el segundo tiene por fin la creación de fuentes quimiotácticas susceptibles de atraer las nuevas fibras. De estas dos funciones sólo se cumpliría al nivel del cabo central la primera, ya que no llegan á producirse cordones protoplásmicos (al menos en los casos comunes), ni las fibras preexistentes necesitan para marchar hacia la cicatriz, sino crecer ciegamente en la dirección de la menor resistencia. Exceptúanse, sin embargo, aquellos casos en que el segmento central anemiado ó contundido se degenera en gran extensión. En tales condiciones son fagocitados asimismo grandes trozos de axon y mielina del segmento proximal, y las células de Schwan generan legítimos cordones celulares, gracias á los cuales las fibras neoformadas se encarrilarán hacia la cicatriz.

Por lo demás, que la quimiotasis interviene en el crecimiento y marcha de los tubos jóvenes hacia el segmento distal es un hecho demostrado, ó por lo menos, muy verosímil, después de las ingeniosas experiencias de Forssmann (1). En efecto: este autor probó que si tubos de colodión rellenos de substancia nerviosa disgregada se abandonan, no lejos del cabo central, en el espesor de los tejidos de un animal operado, al cabo de cierto tiempo, buen número de fibras nerviosas jóvenes se precipitan en el receptáculo de aquella substancia, que obraría como las quimiotácticas positivas con relación á los leucocitos. Detritus de hígado, bazo y otros órganos carecen de acción atrayente sobre los axones en vías de crecimiento. Semejante influencia, análoga á la que nosotros supusimos hace muchos años para la explicación del fenómeno de crecimiento y conexión de las fibras nerviosas embrionarias, desígnala Forssmann: *Neurotropismo*. Según Bethe, el neurotropismo constituye fenómeno real; pero la fuente de las materias reclamos hay que buscarla en las células conectivas de la cicatriz intermediaria, en cuyo territorio vendrían como á darse cita y juntarse los tubos autoregenerados y discontinuos de ambos segmentos.

(1) *Forsmann:* Zur Kenntnis des Neurotropismus. *Zieglers-Beitrage*; z. *Pathol. Anat.*, etc. Bd. 27, 1900. H. 3.

Dejando á un lado la conjetura de Bethe, absolutamente inconciliable con los hechos (las fibras crecen hacia el cabo periférico y jamás desde éste á la cicatriz), nos parece necesario modificar la hipótesis de Forssmann, atribuyendo la producción de las materias reclamos, no á los detritus de los viejos tubos, en su mayor parte encarcelados é inmovilizados dentro de fagocitos, sino á la actividad secretoria de los cordones protoplásmicos; y lo que nos confirma en tal supuesto es que la máxima pujanza regenerativa ó neurotizante del cabo periférico, coincide, precisamente, con la época en que se diferencian las citadas cintas celulares, es decir, con la segunda y tercera semana después de la operación, tiempo durante el cual la mayor parte de los deshechos formes del nervio viejo, y con mayor motivo las substancias solubles de ellos emanadas, han sido descartados. Añadamos que si, por consecuencia de graves obstáculos, imposibilitóse la unión de los cabos durante la citada época, y los cordones protoplásmicos se atrofian, transformándose en amplios estuches, la neurotización, posible aún, se verifica muy lentamente, y casi siempre de modo muy incompleto. De suponer es que este marchitamiento de las cintas celulares implique cierto empobrecimiento progresivo de la actividad secretoria quimiotáctica. Pero el hecho, á nuestro parecer, más decisivo en favor de la teoría quimiotáctica, hállase representado por la distinta manera de comportarse las fibras jóvenes en las diversas zonas mediantes entre el cabo central y periférico. Según reconoció ya Vanlair, junto á la herida, una gran parte de los tubos del segmento proximal se desorienta, tomando direcciones transversales y aun retrógradas, como si caminaran ciegamente en el sentido de la menor resistencia, volviendo sobre sus pasos y trazando revueltas singulares ante el menor obstáculo opuesto á la corriente protoplásmica. Es que, sin duda, durante la primera semana y parte de la segunda, la liberación de las substancias quimiotácticas es deficiente, y de todos modos las corrientes de difusión de éstas no alcanzan, ó llegan muy débilmente, al espesor del cabo central. Tales desórdenes en la marcha y crecimiento de las fibras neoformadas acrécense aún cuando los segmentos nerviosos hállanse separados por grandes masas de tejidos extraños; pero no faltan jamás, ni aun en los casos de coaptación inmediata. Naturalmente, la mayoría de las fibras extraviadas del cabo central, empeñadas en fraguarse rutas imposibles, y cuyas mazas están fuertemente enclavadas en angosturas de que no pueden librarse, son factores inútiles y acaso definitivamente perdidos para la obra de la regeneración nerviosa.

A medida que nos aproximamos al cabo periférico, las mazas extraviadas son de cada vez menos numerosas y los trayectos de las fibras más directos y mejor orientados. En el último tercio de la cicatriz, las mazas mismas pueden faltar desde la tercera semana en adelante. Sólo en el adulto, en el cual el proceso regenerativo evoluciona muy lentamente, cabe sorprender

UNIVERSITY OF CALIFORNIA



el remate de tal cual tubo joven. En fin, dentro del cabo periférico, adonde convergen, como atraídos por una fuerza insuperable, haces nerviosos muy alejados entre sí, las fibras marchan paralelas, rectilíneas, sin el menor rastro de extravíos ni de trayectos retrógrados. Todo esto se comprende satisfactoriamente admitiendo la existencia de una relación (muy natural y conforme, por otra parte, con las leyes de la difusión de los líquidos) entre la cantidad de materias reclamos y la actividad de progresión y crecimiento de los axones neoformados. Naturalmente, cuanto más cerca se hallen éstos de la fuente quimiotáctica, más enérgica y directamente caminarán hacia su destino.

Por lo demás, la hipótesis del neurotropismo de Forsmann nos parece tanto más plausible en principio cuanto que no representa otra cosa que la aplicación á un caso particular de la teoría quimiotáctica, formulada ya en 1892 por nosotros, con ocasión de nuestras investigaciones sobre la histogénesis de la retina. (1) A nuestro juicio, el problema del crecimiento y conexión de los axones y dendritas de las neuronas durante la época embrionaria se reduce fácilmente, no obstante su enorme complicación, á términos físico-químicos, con sólo suponer que los músculos, ciertos epitelios y determinadas neuronas elaboran materias difusibles capaces de excitar el amiboidismo de las extremidades nerviosas. Las múltiples aplicaciones que Metchnikoff y otros sabios han hecho después de la citada teoría (crecimiento de los capilares, etc.) á diversos dominios de la histología é histogenia revelan que estábamos en buen terreno, acaso en el único en donde, andando el tiempo, se descubrirán las condiciones determinantes de los enrevesados y enigmáticos fenómenos de metamorfosis, crecimiento y progresión, al parecer intencionales, de muchos elementos adultos y embrionarios.

En cuanto al mecanismo neoformativo propiamente dicho de las fibras nerviosas, se inicia exclusivamente en los extremos libres de los tubos del segmento proximal, y se realiza de dos maneras: por simple crecimiento del axon hacia la cicatriz, dentro de la cual la nueva fibra se ramificará sobriamente; y mediante producción en el cilindro-eje preexistente de ramas colaterales y terminales.

El primer precedimiento, el más rápido, sencillo y expedito, tiene lugar casi exclusivamente, ó exclusivamente, cuando los trozos nerviosos interrumpidos se dejan próximos y no existen obstáculos á la unión. Ya dijimos más atrás que la porción nueva de la fibra aparece desmedulada, cubierta, de distancia en distancia, de núcleos y con todos los caracteres de los axones de Remak. Llegados estos axones á la cicatriz, generan haces plexiformes, se bifurcan con sobriedad y penetran en tropel dentro del cabo pe-

(1) *S. R. Cajal*: La retine des vertebrés *La Cellule*. Tomo IX, 1 fasc. 1892.

riférico, invadiendo, tanto los cordones celulares como los intersticios. La neurotización de este cabo es ya completa en el perro, gato y conejo de pocos días desde el fin de la primera semana y mediados de la segunda. En el conejo de tres meses, y sobre todo en el adulto, se verifica más lentamente. Según nuestras observaciones, á los veinte días después de una sección simple, el cabo periférico del conejo adulto (ciático, vago) aparece perfectamente neurotizado.

A través de la cicatriz avanza la nueva fibra, precedida de un espesamiento terminal, homólogo del cono de crecimiento descubierto por nosotros en los axones embrionarios.

En los casos en que, por virtud de resección nerviosa ó de dislocación violenta de los cabos, la reunión de éstos se hace lenta y difícil, la naturaleza emplea los dos citados procedimientos formativos, es decir, el crecimiento del cabo libre y la ramificación de sus axones. De todos modos, aun en los experimentos con dislocación de segmentos, la inmensa mayoría de las fibras nacidas en el cabo central representa la simple continuación de los viejos cilindros-ejes. El aumento considerable del caudal de conductores acaece sobre todo en la cicatriz y á favor de repetidas dicotomías, en cuya virtud cada cilindro-eje puede generar multitud de fibras amielínicas. La misma disposición plexiforme del neuroma cicatricial trae su origen de estas sucesivas divisiones, ya que las ramas hijas nacidas en un haz se incorporan á los vecinos, engendrando, por tanto, tractos de unión. Según dejamos dicho, la línea de avance de los manojos nerviosos se caracteriza por su pobreza en fibras y por la presencia de conductores embrionarios libres, en cuyo extremo aparece, bien la *maza de crecimiento*, bien una arborización varicosa y amplia, cuyos apéndices avanzan por entre los elementos conjuntivos, buscando el rumbo del cabo periférico.

Arribadas que son las fibras á la inmediación del segmento distal, la capacidad de ramificación de aquéllas llega al sumo, pudiendo, en poco espacio, descomponerse cada axon en cuatro, cinco y más ramitos, destinados á otros tantos estuches del nervio viejo.

Dentro de la teoría quimiotáctica nada más fácil de comprender que dicha pujanza genética de las fibras recién llegadas. Cuando éstas abordan el extremo libre de los cordones protoplásmicos, sufren la solicitación, no de una, sino de muchas corrientes de substancias reclamos, tantas como tubos vacíos esperan por delante. Atraídas, pues, de tantos lados, no es maravilla que el axon joven se segmente y envíe una especie de pseudópodo amiboide ó fibra hija á los estuches más inmediatos. Con igual facilidad se explica la rareza ó falta de divisiones nerviosas en la frontera y espesor del cabo periférico, en los casos de reunión inmediata ó de simple resección sin dislocación. En efecto: en condiciones tales, la mayoría de los axones jóvenes pu-

dieron, sin obstáculos en su camino, llegar á un tiempo al segmento distal, ofreciéndose á cada uno de ellos un sólo estuche vacío. Sin embargo, el neurotropismo puede ser tan potente, que sean atraídas á un mismo cordón protoplásmico varias fibras recién llegadas. Tan fecunda es la teoría, que llega hasta esclarecer el por qué de la ramificación de los axones dentro del mismo cabo periférico. Para ello no hay sino imaginar que las fibras que caminan intersticiales pasan por entre tubos vacíos, cuyas substancias reclamos, derramadas á través de la membrana, actúan sobre la maza terminal, solicitándola en direcciones opuestas. He ahí por qué no existen ó son rarísimas las ramificaciones intratubarias en los casos de unión inmediata de los segmentos nerviosos: equilibrada y satisfecha la apetencia de todos los estuches, faltan, por ende, las atracciones transversales. Sin embargo, en el fenómeno divisorio de las mazas podrían intervenir también influencias mecánicas, puesto que, según dejamos consignado más atrás, las bifurcaciones ocurren, á veces, por encima de los acúmulos grasientos.

Se ve, por lo expuesto, que aun cuando no atribuyamos al corpúsculo de Schwan el papel de neuroblasto que le disciernen Büngner, Bethe y otros poligenistas, le asignamos una función importante en el proceso regenerativo, al cual coadyuvaría de tres maneras: segregando substancias reclamos, sirviendo de tutor y como de placenta nutritiva á las fibras jóvenes y marcando á éstas un rumbo determinado y preciso hacia el órgano terminal correspondiente.

Una cuestión grave, que no debemos disimular, plantean los hechos así como las teorías explicatorias del restablecimiento funcional de los nervios interrumpidos. En efecto: ni el monogenismo ni el poligenismo dan cuenta cabal del por qué, al juntarse ambos segmentos, cada axon central penetrante en el periférico acierta á ponerse en relación con su distrito específico terminal, sin trueques ni errores, sin que la fibra motriz se pierda en un área sensitiva, ni el conductor centrípeto se extravíe, errando por territorios extraños á su antigua distribución é inervados por otros axones. Arduo se presenta el problema, y su dificultad no mengua ni aun aceptando la antigua y desechada hipótesis de la reunión inmediata, pues según hizo ya notar Herzen, partidario con Schiff de la persistencia del axon en el cabo periférico, aun en los casos de sutura y coaptación íntima de los segmentos nerviosos, es imposible evitar la creación de cicatriz intermediaria desarregladora del orden de situación de los cilindros-ejes. Fuera, además, el colmo del azar el que el axon central preexistente, en su movimiento de avance, atinara precisamente con su antigua y correspondiente vaina de Schwan.

Pero no preexistiendo los axones del cabo periférico, ni siquiera las vainas de Schwan, que son reemplazadas por nuevos estuches de diversa significación, hay que buscar la explicación del fenómeno por otros caminos. La

dificultad sube de punto aún si recordamos que, conforme prueban nuestras observaciones, las fibras neoformadas proliferan activamente en la vecindad del cabo periférico, resultando que cada axon inerva varios y á veces muy distantes estuches del segmento distal, marchando, además, no pocas ramas libremente, sin tutores de orientación, por los intersticios conectivos.

Para representarnos de alguna manera tan sorprendente falta de equivocaciones, desórdenes y extravíos de las fibras jóvenes al abordar las placas motrices y órganos sensitivos de músculos, piel y tendones, no obstante la incongruencia y desconcierto de situación y orientación que parece ofrecer aquella durante su éxodo por la cicatriz y cabo periférico, juzgamos de todo punto necesario admitir una acción quimiotáctica específica de los distritos terminales sobre las mazas de crecimiento. En nuestro sentir, la atracción ejercida por el nervio muerto sobre la corriente de las fibras jóvenes no sería individual y específica, es decir, de tubo á tubo, sino genérica y colectiva, teniendo por objetivo encauzar en globo los nuevos axones hacia la periferia; mas, una vez llegados éstos cerca de los territorios terminales, y sea cualquiera su posición ocupada en el segmento distal, las mazas finales experimentan otra influencia neurotrópica, ahora de carácter individual y específico, en cuya virtud cada grupo de células epiteliales ó musculares acierta á ponerse en íntimo y exclusivo contacto con la arborización terminal del antiguo cilindro-eje. Acaso, y hasta probable parece, que tales enlaces sean algo imperfectos y se den errores y duplicaciones de reparto; pero es fuerza admitir que semejantes desórdenes de distribución son de poca monta y más ó menos subsanables con el tiempo, sopena de aceptar (lo que estimamos muy inverosímil) que, consecutivamente al trastorno sobrevenido en la inervación periférica, hanse rectificado las conexiones de las células de origen, bien en la medula y bulbo, bien en el cerebro; rectificación que, de recaer en las esferas sensitivo-motrices corticales, implicaría nada menos que un nuevo arreglo de las áreas representativas de los signos locales ó espaciales de la piel y órganos sensitivos de músculos y tendones.

En cuanto á la hipótesis de Vanlair, según la cual los citados fenómenos de crecimiento, marcha y reparto de las fibras neoformadas se realizarían ciegamente, sin acciones atractivas de ninguna clase y á merced del azar de la menor resistencia, nos parece completamente inaceptable. Cierto que durante el paso de las fibras por la porción proximal de la cicatriz, es decir, cuando marchan á gran distancia del cabo periférico, desoriéntanse muy á menudo errando por los intersticios musculares y tendinosos, y pudiendo, en su ciego éxodo, según ha demostrado el mismo Vanlair, perderse en las oquedades de cuerpos extraños (conductos de Havers de los canutos de hueso decalcificado utilizados para la sutura tubular, etc.); mas, en cambio, según dejamos consignado más atrás, dichos extravíos se hacen rarísimos

conforme los nuevos tubos se aproximan al segmento distal, donde convergen en gran número, aun de territorios muy alejados en el sentido transversal. Esta convergencia tan notable, así como el encauzamiento exclusivo, ó casi exclusivo, de los conductores errantes, una vez salvada la altura del cabo periférico, por el interior de éste, y, en fin, el asalto final, directo y sin errores, del área terminal muscular ó sensitiva correspondiente, son fenómenos reveladores de una afinidad electiva más ó menos específica y absolutamente inconciliables con la teoría de Vanlair.

Aquí deberíamos terminar nuestro trabajo, puesto que dejamos consignado cuanto teníamos que exponer sobre el controvertido tema del origen y mecanismo de la inervación del cabo periférico. Pero como el proceso regenerativo que acabamos de estudiar pone de manifiesto actividades celulares reveladas también en otros procesos fisiológicos, séanos lícito mentar ahora una hipótesis general sobre la significación de las células conectivas, satélites de las neuronas. Merced á esta conjetura, el caso particular de la regeneración nerviosa entrará en un concepto más sintético y comprensivo: en el del crecimiento, transformación y modelamiento de los corpúsculos nerviosos en las diversas fases de su existencia.

En mi sentir, la neurona representa perfecta individualidad fisiológica tan sólo en lo tocante á su actividad específica, es decir, en cuanto hace relación con la producción y propagación del impulso nervioso. Los demás fenómenos, y singularmente los de orden nutritivo ó vegetativo, tales como la aparición, forma y crecimiento de las expansiones, hallaríanse subordinados á la acción rectora de corpúsculos satélites, con quienes aquella vive en íntimo consorcio. Entre ella y éstos establécese una especie de asociación mutualista, comparable con las simbiosis de algas y líquenes ó con la de la hidra y sus cloroblastos. En las neuronas de la medula y cerebro, tales corpúsculos satélites dispónense en corona, que rodea parcialmente el cuerpo celular, concentrándose en el origen del axon. En los ganglios simpáticos y sensitivos moran bajo la cápsula, prefiriendo los parajes donde existen apéndices protoplásmicos y acumulándose, á veces, en pléyades apretadas. Rellenos de tales elementos aparecen los huecos de las células fenestradas (ganglios sensitivos y el del vago especialmente) y las revueltas del glomérulo inicial del axon en los focos glangliónicos raquídeos. En fin, cual corpúsculos satélites, anejos al cilindro-eje, consideramos también los pequeños elementos nucleados que costean las fibras de Remak y la células de Schwan de los tubos medulados.

Mientras los axones ó neuronas rodeados se mantienen en estado fisiológico, efectuándose normalmente sus cambios nutritivos, las células satélites permanecen en reposo, acaso refrenadas en su tendencia proliferativa por alguna substancia paralizante, eliminada por el protoplasma neuronal; mas

desde el momento en que los elementos nobles á que subordinan su actividad envejecen, se fatigan ó mueren, el corpúsculo satélite, recobrada su pujanza generativa por disminución ó ausencia de las materias inhibitrices, crece y se multiplica, elaborando de pasada substancias excitadoras del crecimiento y actividad formativa de las expansiones nerviosas. Y puesto que son varias las especies de deterioro y destrucción que pueden ocurrir en las neuronas, diferentes serán también las reacciones provocadas en los corpúsculos satélites. Cuando aquéllas experimenten mera debilidad ó decadencia por exceso funcional ó envejecimiento, las citadas materias estimulantes obrarían espoleando la actividad metabólica de las neurofibrillas y promoviendo, á veces, su actividad neoformática (células sensitivas gangliónicas ramificadas en los ancianos, dendritas secundarias ó subcapsulares neoformadas del gran simpático humano, etc.); mas si, cual ocurre en el cabo periférico de los nervios interrumpidos, el axón sucumbe y se reabsorbe, las substancias reclamos ó excitadoras, derramadas por las células de Schwan proliferadas, servirán principalmente para activar el crecimiento y neoformación de las fibras del segmento central y atraer los jóvenes conductores hacia las antiguas vainas. En fin, la muerte de la célula nerviosa dará por resultado el relleno del espacio que ella ocupaba por una pléyade de corpúsculos satélites multiplicados (fenómeno de V. Gehuchten en los ganglios sensitivos de los animales rábicos, lesión de Babes en los centros de estos mismos animales, etcétera).

Por lo que hace al origen y naturaleza de las células satélites de los centros, nada seguro cabe afirmar. En general, se las estima (y así lo hemos hecho nosotros) como corpúsculos neuróglicos de abolengo epitelial. No está, empero, resuelta definitivamente la cuestión de la unidad genética de la neuroglia, una parte de la cual, sobre todo la enlazada con los vasos, podría provenir, según manifestamos nosotros hace tiempo (y confirman, sin citarnos, modernos autores), del endotelio, y, por tanto, de la hoja mesodérmica. En cambio, no es dudosa la procedencia conectiva de las células de Schwan, ó corpúsculos satélites de los tubos nerviosos adultos y neoformados. De todos modos, exige todavía este punto nuevas y más penetrantes pesquisas.

Excusado es declarar que la precedente hipótesis, imaginada para hacer entrar en una ley común estos tres procesos: crecimiento y evolución de las expansiones en la época embrionaria, transformación morfológica de las neuronas avegentadas y regeneración de los nervios interrumpidos, representa, hoy por hoy, mera y provisoria especulación teórica, destinada, sin duda, á sufrir, andando el tiempo, retoques, ampliaciones y acaso importantes y fundamentales correcciones.

## CONCLUSIONES GENERALES

Expuestas las experiencias y observaciones precedentes, ocioso será consignar que, en el tan debatido pleito entablado entre los partidarios de la doctrina de la continuidad ó monogénica y los corifeos de la de la discontinuidad ó poligenismo, nosotros nos afiliamos á la primera, siguiendo la bandera enarbolada por investigadores tan prestigiosos como Waller, Ranvier, Vanlair, Cornil, Ziegler, Stroebe, etc. Sobre que el concepto monogenista constituye la más fiel expresión de todos los hechos anatomo-patológicos concernientes al origen, degeneración y regeneración de las fibras nerviosas, tiene todavía en su abono el armonizar perfectamente con los datos que poseemos acerca de la fisiología y embriogenia de las neuronas. Enseñan también las observaciones relatadas que las pretendidas pruebas del poligenismo alegadas por Büngner, Wieting, Bethe, Van Gehuchten, Ballance y Stewart, Módena, etc., no son otra cosa, según hace notar Perroncito, que el fruto de la insuficiencia de los métodos analíticos y de errores de interpretación, que por cierto supieron evitar ya los experimentadores de la primera hora. Al extravío de los espíritus ha contribuído no poco también el haber escogido por guía preferente, en el laberinto de los hechos anatomo-patológicos, á la ciencia fisiológica, olvidando que el esclarecimiento de los procesos histogénicos compete exclusivamente á la histología, y que será siempre temeraria empresa fiar la solución de los problemas morfológicos á experimentos fisiológicos contradictorios ó poco concordantes, susceptibles de interpretarse de mil maneras. Cuanto más que, en buena lógica, la anatomía es quien debe explicar la fisiología, y no al revés. Al anatómico le es lícito solamente emplear los datos de esta última ciencia á guisa de comprobación terminal y subsidiaria de aquellos hechos revelados claramente por el análisis histológico.

Los principales datos absolutamente inconciliables con el poligenismo y perfectamente armonizables con la doctrina clásica de la continuidad son los siguientes:

**1.°** En todas las experiencias de dislocación, resección y sutura en piel ó músculos de los cabos del nervio interrumpido, hechas á imitación de los experimentos de Bethe y V. Gehuchten, existe una corriente nerviosa múltiple, nacida del cabo central, que se filtra á través de todos los obstáculos y que puede, en la mayoría de los casos y con tiempo suficiente, penetrar en el interior del segmento periférico.

**2.°** Las *bandas de células* de Schwan ó cordones protoplásmicos, aparecidos en el cabo periférico después de la interrupción nerviosa, no produ-

cen, por diferenciación autógena, fibras nuevas, sino que se limitan á atraer y alojar las arribadas de la cicatriz. Persuádenlo las siguientes observaciones decisivas:

*a)* Observación *de visu* de la continuidad de las fibras de la cicatriz con las del cabo periférico, y las de la cicatriz con las del segmento central; observación facilísima en los casos de reunión nerviosa sin dislocación.

*b)* Llegada al cabo periférico de conductores recién formados por el central, en los casos de reunión inmediata, desde los ocho días, es decir, antes de que las células de Schwan hayan descartado la mielina y cuando no han acabado de modelarse aún las *bandas celulares* de Büngner.

*c)* Falta absoluta de transición entre el protoplasma de estas bandas y la aparición de las fibras nerviosas, las cuales surgen de repente en el interior de los cordones.

*d)* Existencia precoz, según indicaron muchos autores, de numerosas fibras situadas, no *dentro*, sino *entre* los cordones protoplásmicos.

*e)* Observación directa del extremo libre de las fibras nerviosas incluídas en el segmento distal, las cuales acaban constantemente por una maza protoplásmica (homóloga del *cono embrionario* de crecimiento) vuelta infaliblemente hacia la periferia.

*f)* El hecho no menos decisivo y abrumador contra la teoría poligénica de hallarse la porción inicial del cabo periférico sembrada de fibras ramificadas en ángulo agudo, y cuyos tallos de origen, más recios, naturalmente, que las ramas, emanan indefectiblemente de la cicatriz.

*g)* La observación no menos concluyente de que en el tejido cicatricial, donde desemboca el segmento periférico, hállanse numerosas fibras nerviosas emigrantes, las cuales se dividen en varias ramas, destinadas á otros tantos estuches de dicho segmento, emplazados, ya en el mismo haz nervioso, ya en manojo diferente.

*h)* Falta absoluta de la discontinuidad originaria de las fibras nuevas del cabo periférico, supuesta por Büngner y los poligenistas. Desde el momento de su aparición en los cordones protoplásmicos ó entre los mismos, todo axon neoformado es absolutamente continuo, pudiendo seguirse, si el corte ofrece orientación favorable, hasta la misma cicatriz. Tampoco se sorprenden jamás interrupciones en las fibras de la cicatriz y cabo central.

*i)* Las grandes variantes que en punto á número, modo de distribución y tiempo de aparición de fibras nuevas nos ofrece el cabo periférico, con ocasión de las experiencias de resección y dislocación de fragmentos. Recuérdese que cuando los obstáculos son poco considerables, de los quince á los veinte días, casi todos los estuches del cabo periférico aparecen inervados; mientras que si la reunión de los segmentos nerviosos se ha dificultado sobremanera, aun transcurridos dos meses y medio, pueden faltar por completo en el periféri-

co axones neoformados ó quedar reducidos á un caudal sumamente exiguo (dos ó tres para cientos de estuches). Tales irregularidades, facilísimas de comprender supuesta la doctrina de la continuidad, son absolutamente inexplicables con la teoría poligénica (1).

*j)* En fin, como pruebas de indicio fortalecedoras de las conclusiones expuestas, citemos también la observación de numerosas divisiones fibrilares en toda la extensión de la cicatriz y en el mismo cabo central. En todas estas bifurcaciones las ramas se dirigen, con variable inclinación, hacia el segmento periférico, mientras que el tallo proviene del central.

**3.°** En los casos más sencillos de regeneración nerviosa, es decir, cuando los cabos nerviosos permanecen próximos, la inmensa mayoría de las fibras nuevas del segmento periférico representa la mera prolongación del axon preexistente del segmento central. Sólo en la escasa trama cicatricial intermediaria se dan algunas bifurcaciones. Mas cuando los obstáculos á la neurotización del segmento distal se amontonan, corriendo las nuevas fibras inminente riesgo de extravío, á la citada neoformación por simple prolongación de los axones centrales, añádese un proceso de multiplicación, que comienza ya en el espesor del cabo proximal, se extiende y exagera durante toda la dilatada cicatriz y llega al máximum en el híleo del cabo periférico.

**4.°** Resulta muy probable que el crecimiento, ramificación y orientación de las nuevas fibras esté regido por la acción atrayente de substancias quimiotácticas elaboradas por las células de Schwan ó los cordones protoplásmicos del cabo periférico. A este fin respondería especialmente la proliferación de estos corpúsculos y la creación de estuches orientadores, sin perjuicio de que, durante los primeros días siguientes á la sección, las células de Schwan desempeñen otros cometidos, tales como la destrucción y reabsorción del axon y mielina del tubo viejo.

**5.°** En fin, tan pletórica de pruebas directas y subsidiarias se nos presenta la teoría monogenista, que hasta los hechos al parecer contrarios á ella alegados por los poligenistas entrañan, cual indeclinable postulado, el concepto de la continuidad.

Entre otros, recordemos aquí la inaptitud (confesada por Bethe) de mu-

(1) A quienes, por desconocer el modo de acción del método del nitrato de plata reducido, objeten que la irregularidad y aun la ausencia de fibras neoformadas dentro del cabo periférico son aparentes y achacables á una impregnación incompleta, les diremos que dicho proceder tiñe constantemente todas las fibras meduladas y ameduladas del preparado, á condición de que el bloque de tejido no pase de dos milímetros de espesor y no haya sido sobrepasada la fase de madurez de las piezas (cinco á seis días en estufa). Precisamente, en las experiencias á que aludimos, cumpliéronse escrupulosamente estas condiciones. Además, las susodichas irregularidades, repetimos, sólo aparecen cuando son grandes los obstáculos á la reunión de los nervios y se retardó notablemente la invasión del cabo périférico.

chos cordones plotoplásmicos del cabo periférico para diferenciarse en axones nuevos; las grandes diferencias, según los casos, relativas al reparto y caudal de estos conductores dentro de dicho cabo; las no menos chocantes anomalías, en cuanto á la capacidad transmisora del segmento distal, cuya excitabilidad eléctrica parece ser independiente del número y madurez de sus conductores regenerados; la notable aptitud neoformadora admitida por los poligenistas en la porción de este segmento fronteriza de la cicatriz, es decir, en el territorio del nervio viejo invadido primeramente por las fibras errantes; la superior pujanza regenerativa de los nervios de los animales jóvenes (1); el hecho de que, seccionado nuevamente un nervio regenerado, sólo degenera el segmento periférico, manteniéndose incólume la porción proximal del antiguo cabo distal; en fin, hasta el fenómeno, bien conocido y de todos aceptado, de la destrucción inmediata de los axones interrumpidos, destrucción que se compagina mal con el supuesto de un origen poligénico de los axones en el embrión, y en cambio concuerda admirablemente con la doctrina de la continuidad.

POST-SCRIPTUM:

Durante la impresión de este trabajo, que por causas ajenas á nuestra voluntad se ha demorado bastante, han aparecido dos importantes monografías sobre el tema de la regeneración nerviosa: una de A. Perroncito y otra de Marinesco, ambas basadas en las revelaciones de nuestro método del nitrato de plata reducido.

Vamos á dar cuenta sumaria, y en orden cronológico, de los resultados de los citados trabajos, los cuales han sido efectuados con independencia y con desconocimiento de nuestra primera nota preventiva sobre el argumento.

Dejamos consignado más atrás que el primero que tuvo el mérito de aplicar el método del nitrato de plata á los nervios degenerados y en curso de restauración fué Medea (2), quien, provocando neuritis mediante la inyección del éter, advirtió dentro, y sobre todo fuera de los tubos degenerados, fibras nerviosas neoformadas, bien deslindadas de las bandas de Büngner.

(1) Sabido es que durante la vida embrionaria los axones crecen con notable rapidez; natural es que este intenso amiboidismo se mantenga durante los primeros días de la vida extrauterina, moderándose progresivamente hasta la fase adulta.

(2) *Medea:* L'applicazione del nuovo metodo di R. Cajal allo studio del sistema nervoso periferico nella neurite parenchimatosa, etc. *Comunic. letta nella Seduta 14 Gennaio 1905. Boll. della Società medico-chir. di Pavia.*

Limitándose en esta ocasión á dar cuenta de los resultados de la aplicación de un nuevo método, Medea no se pronuncia respecto del origen de los nuevos axones, ni sobre el comportamiento de los preexistentes normales.

Contemporáneamente con los ensayos de Medea, emprendimos nosotros una serie de experimentos, basados en la aplicación del referido proceder (fórmula de fijación alcohólica), y encaminados á revelar el mecanismo de la regeneración de los nervios interrumpidos. Nuestras experiencias fueron publicadas (1), en Junio de 1905, en forma de resumen. Anunciábamos en esta nota preventiva, entre otros hechos, los siguientes: existencia en el cabo de todo axon en vías de crecimiento de una maza terminal ó botón libre; las divisiones en las fibras de la cicatriz y segmento proximal; fenómenos irritativos de los axones centrales; la constitución de los ovillos y mazas gigantescas; continuación de los cilindros-ejes nuevos del cabo distal, con tubos de la cicatriz y del segmento proximal, etc.

Esta primera serie de experiencias fué completada por otra, cuya reseña vió la luz cuatro meses después (2), y por una sucinta nota enviada á la Sociedad de Biología de París (3).

Después de la publicación de la segunda nota en el *Boletín del Instituto*, y cuando había comenzado la impresión *in extenso* de nuestras observaciones, recibimos (28 Setiembre 1905) una interesante comunicación preventiva de Aldo Perroncito, leída meses antes en la Sociedad médica de Pavía (4). Consigna en ella este sabio que, merced al método del nitrato de plata, le ha sido posible demostrar la continuación de las fibras neoformadas con las del cabo central, y afirma que, no obstante el parecer de Tizzoni, Galeotti y Levi, Büngner, Bethe, etc, las fibras nuevas del cabo periférico no afectan al principio forma de cadena, sino de conductores continuos y totalmente independientes de las bandas celulares. En fin, concluye que todos los argumentos alegados por los autores en favor de una regeneración autógena y discontinua del cabo periférico, se basan en métodos imperfectos ó en el examen superficial del territorio cicatricial.

Poco después apareció el trabajo de Marinesco y Minea (5). Contra todo lo que era de presumir en un neuronista convencido y en un observador tan

(1) *S. R. Cajal:* Sobre la degeneración y regeneración de los nervios. *Boletín del Instituto de Sueroterapia, etc.*, núm. 2, Junio de 1905.

(2) *S. R. Cajal:* Sobre la degeneración y regeneración de los nervios. Segunda parte. *Boletín del Instituto de Sueroterapia, etc.*, núm. 3, Setiembre 1905.

(3) *S. R. Cajal: Compt. rend. de la Societé de Biol. de* París. Seance, 11 Noviembre 1905, etc.

(4) *A. Perroncito*: Sulla Questione della rigenerazione autogena delle fibre nervose. Nota preventiva. Com. pres. nella seduta del 13 Maggio 1905. *Bollettino della Societá medico-chirurgica di Pavia*, Setiembre 1905.

(5) *Marinesco et J. Minea*: La loi de Waller et la régérescence autogene. *Revista Stiintelor Medicale*, 5 Setiembre 1905.

experimentado, Marinesco llega á conclusiones diametralmente opuestas á las que impone la serena observación de los preparados del nitrato de plata. No ha escapado á la sagacidad de estos sabios la existencia de fibrillas neoformadas, continuas é independientes, dentro de las bandas de Büngner, y así resulta de sus dibujos; mas preocupados, sin duda, con el prejuicio de que tales conductores nacen por diferenciación dentro del protoplasma de las células de Schwan, creen hallar indicios de semejante origen en el aspecto granuloso de las más finas hebras neoformadas y en la presencia de granos seriados en las bandas de Büngner. En su concepto, las neurofibrillas podrían provenir de la fusión y diferenciación de las referidas líneas granulosas.

Desgraciadamente para esta interpretación, faltan en absoluto las formas de transicion confirmatorias de la metamorfosis, y, lo que es más grave, el aspecto granugiento de los axones jóvenes y de bandas celulares sólo se presenta en las preparaciones en que la reacción tuvo lugar imperfectamente y se crearon depósitos metálicos bastos, grises y granulosos. Cuando la impregnación es fina (y ello se logra con suficiente tiempo de permanencia de las piezas en la estufa), las bandas de Büngner exhiben un tono amarillo transparente, sin rastro de granulaciones seriadas; en tales preparados, hasta las fibras nerviosas más diminutas (las hay de menos de media μ) afectan perfecta homogeneidad y matiz café ó rojizo claro.

En realidad, lo que ha extraviado á estos autores, impidiéndoles llegar á una conclusión correcta, ha sido el haber insistido poco en sus experiencias. Si hubieran multiplicado más sus observaciones, habrían acabado por sorprender en preparados irreprochables los hechos básicos que nos han persuadido á nosotros de la legitimidad de la doctrina walleriana, á saber: la existencia de las mazas de crecimiento y las ramificaciones en la cicatriz y segmento periférico. A la verdad, Marinesco y Minea han observado bien los botones terminales; pero no habiéndolos reconocido, por insuficiente exploración, ni en la cicatriz ni en el cabo periférico, los interpretan como especie de terminaciones nerviosas sensitivas análogas á las descubiertas por nosotros en el espesor de los ganglios raquídeos. También fué éste nuestro primer pensamiento al sorprender al principio cantidad considerable de mazas colosales en el segmento central; pero hubimos de abandonar tal dictamen en cuanto preparados más afortunados (sección con dislocación de fragmentos, etc.), nos permitieron encontrar los susodichos botones en toda la corriente de las fibras neoformadas. Abrigamos, no obstante, la esperanza de que en cuanto Marinesco complete sus estudios, cambiará de opinión, pues es de los sabios en quienes el amor á la verdad sobrepuja al culto egotista de la consecuencia científica.

Apenas publicado el referido folleto de Marinesco y Minea, ha aparecido

el trabajo circunstanciado y con láminas anunciado por Perroncito (1). Confirma en el nuevo escrito este autor sus anteriores conclusiones, y añade detalles interesantes, entre los cuales debemos mencionar: la existencia de singulares fenómenos de transformación en los axones del cabo central (nuestros fenómenos irritativos?), que interpreta como procesos regenerativos precoces; la presencia de mazas ó botones terminales en muchas fibras nerviosas, hecho á que no parece dar importancia para la interpretación del fenómeno regenerativo y que desvirtua con la suposición errónea (no la hemos confirmado jamás en muchos miles de mazas observadas) de que, á veces, tales escrecencias emiten hilos finos; la aparición de fibras acabadas en arborizaciones libres complicadas; la de fibras y mazas retrógradas en el cabo central, etc. Dibuja muy bien este autor la estructura de las mazas, ovillos y haces nerviosos del segmento proximal, en donde ha sorprendido muchas fibras ansiformes y retrógradas.

A nuestro juicio, ha faltado á A. Perroncito, para poder formular un juicio definitivo sobre el mecanismo regenerativo y valorar legítimamente algunos de los citados hechos, haber proseguido sus experiencias más allá del veinte día de la operación; porque cabalmente las impregnaciones más bellas y demostrativas de las fibras neoformadas del cabo periférico se logran desde esta época en adelante, y particularmente en los casos en que, por virtud de los obstáculos á la reunión de los fragmentos nerviosos, se neurotizó laboriosa y tardíamente el cabo periférico.

En la reseña histórica que precede á la exposición de nuestras experiencias se omite una muy estimable contribución debida al Dr. Purpura (2), discípulo de la escuela de Pavía, el cual aplicó con excelente éxito el método de Golgi al análisis de la regeneración nerviosa. Entre los datos exactos y valiosos aportados por dicho autor, se cuenta la demostración de numerosas divisiones fibrilares, tanto en el cabo central como en la cicatriz y proximidad del cabo periférico. Por cierto que las imágenes que Purpura reproduce, referentes á la invasión de este segmento por ramillas emanadas de los axones de la cicatriz, coinciden, á pesar de la diferencia de metodo, completamente con las nuestras. De sus estudios deduce la legitimidad de la doctrina walleriana, que acepta sin reservas.

Para terminar, añadamos aquí una observación sobre otros argumentos de los partidarios de la *teoría catenaria*. La escuela poligenista no se apoya solamente en los pretendidos hechos de autoregeneración á que tantas veces

(1) *A. Perroncito*: La rigenerazione delle fibre nervose. *Com. fatta nell. seduta* del 3 Nov. 1905. *Bolletino della Società medico-chirurgica di Pavia*, 1905.

(2) *F. Purpura:* Contributo allo studio della rigenerazione dei nervi periferici. Com. fatta nella seduta del 1.° Febr. 1901.—*Boll. della Società medico-chirurgica di Pavia*, 1901.

hemos aludido; basa, además, sus precipitadas y arriesgadas conclusiones en el resultado de los estudios embriológicos de Beard, Dohrn, Tizzoni, Galeotte y Levi, Bethe, Fragnito, Besta, etc., sabios para quienes las primeras fibras nerviosas del embrión se crearían por transformación de una cadena ó serie de neuroblastos emigrados. Por de contado que en este nuevo terreno las alegaciones de los poligenistas son tan sólidas como las fundadas en el proceso regenerativo. Según demostraremos en otro trabajo (1), donde examinamos las primeras fases evolutivas de los axones, esta hipótesis es fruto de pura ilusión ó de errores de interpretación de la más grosera especie. Los métodos del nitrato de plata y el de Golgi demuestran del modo más perentorio que los cilindros-ejes, desde el momento en que aparecen (desde el tercer día de la incubación en el pollo) en las raíces nerviosas ó vías intracentrales, son absolutamente continuos, independientes de todo corpúsculo adventicio ó intercelular, y están en continuación substancial con un sólo neuroblato, el así llamado por His. En cuanto á la doctrina recientemente mantenida por Schülze con relación á las larvas de urodelo, á saber: que los nervios sensitivos de la piel provienen de la diferenciación de redes de neuroblastos periféricos, y representa simplemente el fruto de no haber aplicado los métodos selectivos de los axones ó de las neurofibrillas. Allí donde Schülze (2) describe y dibuja mallas cerradas de brazos protoplásmicos (cuando no comete el error de tomar como nerviosos apéndices conectivos), existen verdaderos plexos, cuyas hebras finísimas, invisibles en los preparados de dicho sabio, están rodeadas por expansiones de células de Schwan largas y robustas.

(1) *S. R. Cajal:* Génesis de las fibras nerviosas del embrión y observaciones contrarias á la teoría catenaria. *Trab. del Lab. de Invest. biol.* Fasc. 4. 1905 en) curso de impresión).

(2) *O. Schulze:* Beiträge zur Histogenese des Nervensystems. &. *Arch. f. mikros. Anat.* &. Bd. 66. 1905.

# LA ANTITOXIA RENAL

POR

A. PÍ Y SUÑER

Profesor de Fisiología en la Facultad de Medicina de Sevilla.

## I.—¿Se ha demostrado una secreción interna del riñón?

La existencia de la secreción interna renal es todavía uno de los puntos acerca de los cuales la investigación fisiológica continúa ocupándose empeñadamente. Problema muy discutido, encuentra la afirmación numerosos partidarios, como los encuentra también la negación absoluta de todo trabajo interno de los epitelios renales. Desde que Brown-Sequard y D'Arsonval (1) sentaron la hipótesis de dicha secreción interna, teniendo en cuenta los resultados experimentales por ellos obtenidos, han sido muchos los investigadores que se han ocupado de tal aspecto del funcionalismo renal.

Y se ha dado el caso precisamente de que, poco á poco, el primitivo concepto de Brown-Sequard, de la influencia del trabajo glandular del riñón sobre la totalidad del fisiologismo nutritivo, se ha desviado, convirtiéndose en el de secreción interna, en el sentido más absoluto de la palabra. Considerada la cuestión de este modo, la duda es lógica. Hay quienes, como Meyer (2), Vitzou (3), Ajello y Paras-

(1) *Brown-Sequard* y *D'Arsonval*: C. R. de l'Academie des Sciences, 1892, t. CXV, pág. 1329.

(2) *Meyer*: Contribution á l'etude de la pathogenie de l'uremie. Archives de Physiologie, 1893, pág. 761.

—Faits relatifs á la secretion interne des reins. Archives de Physiologie, 1894, pág. 181.

(3) *Vitzou:* Doctrine de la secretion interne renale. Bucarest, 1895.

—La secretion interne des reins demontrée par les effets des injections de sang veineux renal defibriné. Bibliotheque internationale de l'Alliance scientifique. Bucarest, t. II, pág. 108.

—Recherches experimentales sur la secretion interne des reins. Journal de Physiologie et de Pathologie generale, 1901, pág. 901.

—Nouvelles recherches experimentales sur la secretion interne des reins. Journal de Physiologie et de Pathologie generale, 1901, pág. 926.

candalo (1), Vivenza (2), etc., entre los experimentadores, y como Tessier y Frenckel (3), Jacquet (4), Turbure (5), De Lignerolles (6) y Tarruella (7), etc., entre los clínicos, son creyentes fervorosos de la secreción interna, en su acepción más estrecha, y, en cambio, los hay también, como Chatin y Guinard (8), Stern (9) y Lewandowsky (10), que niegan rotundamente toda acción epitelial distinta de la depuradora.

De esta manera la cuestión se encuentra mal planteada: la existencia de una secreción interna renal propiamente dicha, semejante á la secreción del tiroides ó de las cápsulas suprarrenales, no se ha demostrado experimental ni clínicamente. En cambio, una específica acción antitóxica preliminar, parte de la integral acción glandular de los epitelios, resulta á todas luces indudable (11). Y es, precisamente, el primitivo concepto de Brown-Sequard (12) respecto de las secreciones internas en general el que debe aplicarse al trabajo de los epitelios de los conductos uriníferos. «Creemos—dice este autor—haber sido los primeros en generalizar y demostrar que, no sólo las *glándulas de toda clase,* sino todos los tejidos, actúan como modificadores de la composición sanguínea de otro modo que por simple recambio nutritivo, y que un acto de secreción interna acompaña siempre á los fenómenos íntimos de la nutrición», y en otra parte afirma que «la célula, cualquiera que sea el tejido á que pertenezca, debe, ciertamente, producir determinadas substancias que, al penetrar en la sangre, influyan sobre los restantes elementos anatómicos del orga-

(1) *Ajello* y *Parascandalo:* Contributo sperimentale alla patogenia dell'uremia. Lo sperimentale, XLIX, 1894.
(2) *Vivenza (F.)*: Lo sperimentale, XLVII, 1893.
(3) *Tessier*: Province medicale. Lyon, âout, 1894.
*Tessier* y *Frenckel*: Archives de Physiologie, 1898.
*Tessier:* Leçons sur l'opotherapie. Bulletin medical, 1904.
(4) *L. Jacquet*: Des effets de l'extrait glyceriné du rein (nephrine) dans le traitement de l'insuffisance renale. Thèse de Lyon, 1897.
(5) *Turbure:* Aceés uremiques traitès par le sang de veine renale defibriné. Spitalul. Bucarest, 1896, pág. 15.
(6) *Liquerolles*: Des injections de serum de la veine renale dans le traitement de l'uremie. Thèse de Lyon, 1898.
(7) *Tarruella:* Opoterapia renal. Revista de Medicina y Cirugía. Barcelona, número 1, 1901.
(8) *Chatin* y *Guinard:* Secretion interne des reins. Archives de med. experimentale, XII, 1900, pág. 137.
(9) *Stern*: Experiences sur le pretendue secretion interne des reins. Revue de Medecine, 1902, pág. 665.
(10) *Lewandowsky:* Zur Frage der inneren secretion von Nebenniere und Niere. Zeitschrift für Klinische Medizin, 1899, t. XXXVII, pág. 227.
(11) *A. Pi y Suñer:* Actas de las sesiones de la Academia y Laboratorio de Ciencias Médicas de Cataluña, 3 de Diciembre de 1902, pág. 38.
(12) *Brown-Sequard:* Archives de Physiologie, pág. 200, 1893. Citado por Vitzou: *loc. cit.*

nismo. De donde resulta que todas las células de la economía se hacen mutuamente solidarias, y por mecanismo diferente al de la acción nerviosa» (1). Hertwig (2) emite igual idea.

Sentado este criterio, ¿quién puede dudar de que el riñón, en virtud de su trabajo interno, influye sobre la general actividad orgánica? Lo que no prueba ninguno de los hechos clínicos y experimentales hasta hoy aducidos, es la existencia de una secreción perfectamente definida con segregado especial que se vierta á la sangre para producir una determinada acción sobre el proceso nutritivo ó la mecánica circulatoria; en una palabra, una actividad tan especializada como la de las glándulas de secreción interna propiamente dicha.

El riñón, como todo órgano de fisiologismo intenso, interviene activamente en la sinergia orgánica; es gran consumidor de substancias nutritivas, y por ello mismo tiene su simple movimiento metabólico gran intervención en el cumplimiento del total recambio material. Si, además, el riñón está encargado de expulsar del organismo la mayor parte del residuo nutritivo, dotado de cierto grado de toxicidad, ¿qué hay de extraño que, aunque sea nada más que por sencilla adaptación funcional, dicho órgano posea un cierto poder antitóxico específico sobre estas substancias originadas en la desintegración nutritiva?

Esta antitoxia renal (por la que principalmente se revela el trabajo interno del riñón), fué la que hizo pensar en su secreción interna. La simple antitoxia explica los resultados experimentales obtenidos, y fué forzar un concepto (efecto tal vez de la defectuosa orientación de los espíritus en aquella época), atribuir los fenómenos observados, á la producción de un segregado especial de los riñones. Basta para ello recordar la historia de esta cuestión; tanto Brown-Sequard y D'Arsonval (3), como Meyer (4), Vitzou (5), ó cualquiera de los ya indicados, sobre cuyos experimentos principalmente se basa todo el edificio teórico de la secreción interna, no hicieron más que demostrar, por procedimientos diversos, pero siempre análogos, la acción antiurémica de los extractos y jugos renales y de la sangre y suero emulgentes.

Prueba directa de la llegada á la sangre de un segregado de ac-

(1) *Brown-Sequard* y *D'Arsonval*: Recherches sur les extraits liquides retirés des glandes et d'autres parties de l'organisme. Archives de Physiologie, 1891, pág. 496.
(2) *O. Hertwig:* Die Gewebe. (Trad. francesa, pág. 223.)
(3) *Loc. cit.*
(4) *Loc. cit.*
(5) *Loc. cit.*

ción especial, como sucede, por ejemplo con el tiroides Gley (1) y las cápsulas suprarrenales Abelous (2), no se ha obtenido respecto del riñón.

Los experimentos de Meyer (3) y Vitzou (4), con la sangre y suero de la vena renal, son los únicos que podrían llevar á concluir que realmente existe una verdadera secreción interna; pero recuérdese que lo único demostrado es la acción antiurémica, antitóxica por lo tanto, de la sangre emulgente, y ésta bien puede explicarse por la simple antitoxia en el riñón. ¿Por qué, si la célula noble produce substancias neutralizantes ó destructoras de los compuestos uremiantes, una parte de las mismas no ha de pasar el medio interno?

Si se obtienen *in vitro* por medio de maceraciones en solución de Na Cl al 7 por 1000, glicerina y otros disolventes, bien pueden ser arrastrados por el plasma intersticial y la corriente sanguínea. ¿Mas, por ventura, no entra esta interpretación dentro del racional concepto de Brown-Sequard, ya copiado, y por el cual, con igual título que al riñón, deberíamos atribuir una secreción interna especial al hueso, al músculo ó al tejido adiposo?

La inyección de jugos renales, después de la nefrectomía doble en uno ó dos tiempos, retarda la muerte por uremia, se opone por un tiempo más ó menos largo á la intoxicación catabólica; las anurias por cálculo ó inhibición de origen nervioso, permiten supervivencias prolongadas. Estos dos hechos, experimental y clínico respectivamente, prueban una notable actividad antitóxica por parte del riñón, actividad antitóxica semejante sin duda á la del hígado, y consistente, como ésta, en la fijación y transformación de ciertos productos peligrosos.

Por otra parte, y como hemos ya indicado, una acción fisiológica especial de los jugos activos del riñón no se ha podido demostrar experimentalmente. Los efectos de las inyecciones de preparados activos de tiroides, de cápsulas suprarrenales, de hipófisis (Livon (5), Schäfer y Vincent (6) etc.), son evidentes. El extracto de riñón es causa solamente de una ligera vasoconstricción (Tigersted

(1) E Gley: *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1891. Pág. 250.
(2) Abelous: *C. R. de la Société de Biologie*, 1892. Pág. 864.
(3) *Loc. cit.*
(4) *Loc. cit.*
(5) *Livon:* Corps pituitaire et tension sanguine. C. R. de la Soc. de Biologie, VI, pág. 170.
(6) *Schäfer* y *Vincent:* The physiological effets of extracts of the pituitary body. Journal of Physiology, XXV, pág. 87, 1899.

y Bergmann (1), Livon (2) y Gómez Ocaña (3), común á muchos otros jugos orgánicos (Oliver) (4), y tal vez debido á intervención de impurezas procedentes de las cápsulas suprarrenales (Lewandowsky) (5). Los extractos ó macerados renales inyectados á animales enteros no dan, pues, lugar á fenómenos fisiológicos fácilmente observables, como sucedería, sin duda, en el caso de producir el riñón una secreción interna *especial* causante de una *específica* acción á distancia sobre el metabolismo ó la mecánica circulatoria.

Si, pues, los resultados de la experimentación y de la observación clínica no demuestran otra cosa que el poder antiurémico de los jugos renales; si no se pueden evidenciar en el riñón substancias factores de una especial acción sobre el organismo, y si los efectos antiurémicos sobre los que se basa la hipótesis de la secreción interna hallan una interpretación lógica en la simple idea de la desintoxicación por el funcionalismo renal, precisa reconocer que el nuevo punto de vista parece más en consonancia con lo que revelan los hechos conocidos.

## II.—La glándula renal.

Desde la síntesi fisiológica realizada por Bowmann (6) del detalle de la estructura del riñón, ha sido defecto general tener de las funciones renales un concepto excesivamente mecánico. Hay que confesar que la maravillosa disposición anatómica convidaba á las simples explicaciones físicas; el glomérulo con el calibre diferente de sus vasos de entrada y salida, la cápsula, los conductos contorneados, el asa de Henle, los tubos rectos, etc., la tan especial arquitectura del riñón, todo conduce á pensar que esas funciones deben desenvolverse inmediatamente condicionadas por la estructura morfológica. Se indagó el modo de actividad del glomérulo como aparato filtrante; vióse sólo en las funciones de los conductos uriníferos una acción eliminadora ó simplemente excretora de substancias de molécula fina por mecanismo análogo al del dializador; otros atribuyeron á los epitelios el

(1) *Tigersted* y *Bergmann:* Niere und Kreislauf, XIII Congreso Internacional de Medicina. Sección de Fisiología. Moscou, 1899. Archiv für Physiologie, 1898, pág. 223.
(2) *Livon:* Secretions internes; glandes hipertensives. C. R. de la Société de Biologie, 1898, pág. 98.
(3) *Gómez Ocaña:* Comunicación al V Congreso de Fisiología, Turín, 1901.
(4) *Oliver:* Journal of Physiology, 1897. Cita de Lewandowsky.
(5) *Lewandowsky:* Loc. cit.
(6) *Bowmann:* Philosophical transactions. Londres, 1842.

inerte papel de membranas absorbentes concentradoras de la orina, y de esta manera se cayó en un extremado fisicismo, del que conserva aún hoy la fisiología una excesiva impresión. Este concepto mecánico, del que fué Ludwig (1) el principal autor y representante, se ha agravado hoy con la aparición de los hermosos trabajos de Koranyi (2). La presión osmótica es factor físico de importancia muy grande en el cumplimiento de las funciones renales; pero ella no es suficiente para explicarnos, como se ha intentado por el mismo Koranyi (3), por Claude y Balthazard (4), etc., el mecanismo interno de la producción de la orina.

Con tales ideas, excesivamente esquemáticas, se olvida que el riñón es ante todo una glándula *viva*, que, como todas las demás, debe sus especiales funciones á la específica actividad de sus elementos celulares. Claro está que la presión vascular desempeña un importante papel en el funcionalismo renal (como lo demuestran multitud de hechos experimentales), y nadie puede dudar de que la presión osmótica intervenga eficazmente en la actividad del riñón, como en la de otro órgano cualquiera; mas no se olvide que ni una ni otra constituyen lo fundamental en el trabajo glandular. Hay que recordar continuamente que si trascendentales son las disposiciones anatómicas y las condiciones físicas de ellas derivadas, constituyen en general cosa secundaria, simple perfeccionamiento de la vida celular.

Tanto es así, que la disposición estructural cambia según el desarrollo filogénico, y el riñón, en este caso, precisamente constituye un ejemplo de los más claros (5). De todo ello se deduce que en

(1) *Ludwig:* Wagner's Handwörterbuch. II, 1844.
—Lehrbuch der Physiologie. II. 1856

(2) *Koranyi:* Physiologische und Klinische Untersuchungen über der osmótischen Drück thierischer Flussigkeiten. Zeitschrift für Klinisch. Med. XXXIII, XXXIV, 1897-1898.

(3) *Koranyi:* Centralblatt für Physiologie. T. VIII, 76, 1894. Die wissenschaftliche Grundlage der Kryoskopie in ihrer klinischer Andwendug. Berlín, 1904.

(4) *Balthazard*: Etude de la diurèse produite par les injections intravasculaires de solutions hypertoniques. C. R. de la Soc. de Biologie. Julio, 1900. — H. Claude y V. Balthagard. Cryoscopie des urines apliquée á l'étude des maladies du coeur Journal de Physiologie et de Path. gen. II. 767.—La cryoscopie des urines. Les actualités medicales París, 1901, pág. 15.

(5) La estructura de los órganos urinarios del Amphioxus Lanceolatus es una demostración evidente de lo indicado; en dicho animal se encuentran dos series de grupos glandulares de complicación distinta y representantes una del riñón rudimentario simplemente glandular (riñón abdominal) y constituyente la otra del primer esbozo del riñón superior con adecuuda disposición circulatoria (*a*).

(*a*) *I. Delage* y *E. Herouard*: Traité de Zoologie concrete. T. VIII, págs. 98 y 99.

el fondo de todo problema de fisiología, y especialmente en la del riñón, lo que antes hemos de investigar es la parte principal que corresponde al trabajo específico del elemento *vivo*, de la célula.

Por fortuna, en estos últimos años se ha producido una verdadera reacción; no son escasos los trabajos que hoy podríamos citar, cuya finalidad es el estudio de la *función glandular* del riñón. Desde la primitiva teoría de Bowmann, Heidenhain (1) y sus discípulos, Nüssbaum (2), Saüer (3) y otros muchos investigadores, se han esforzado, valiéndose de distintos métodos, en demostrar la eficacia funcional de la actividad fisiológica de los epitelios renales. En efecto, hay que ver en la célula de los conductos uriníferos algo más que una simple vectora de moléculas de la sangre á la orina; el epitelio renal constituye una de tantas glándulas y, como todas, tiene por objeto la elaboración de substancias hemáticas mediante un trabajo específico de la célula viva.

Entre los numerosos hechos de observación que demuestran la actividad glandular renal, recordaremos solamente algunos de los más decisivos. Los experimentos de Hedin y Rowland (4), de Dakin (5), de Gerard (6), de Orgler (7), de Turró (8), de Battesti y Barraja (9) y de Gerard y Ricquierd (10), entre otros, en la actualidad ya muy difundidos, prueban que el riñón es muy rico en fermentos de toda especie. Courmont y André (11) muestran que en el mismo se

(1) *Heidenhain:* Versuche über Vorgang des Harnabsonderung. Pflugers Archiv. T. IX; pág. 1. 1894.
— Hermanns's Handbuch für Physiologie, 1886.
(2) *Nüsbaum:* Die Nieresecretion. Archiv für die gesamnte Physiologie. T. XVI, págs. 159 y 580. 1878.
(3) *Saüer:* Centralblatt für Physiologie, pág. 76, 1895.
(4) *Hedin y Rowland:* Untersuchungen über das Vorkommen von proteolytischen Enzymen in Thierkörper, Zeitschrift für Physiologische Chemie, 1901, pág. 531.
(5) *Dakin:* The products of the proteolytic action of an enzime contained in the cells of the Kidney, Journal of Physiology; 1203, pág. 94.
(6) *Gerard:* Actions biochimique du extraît de rein lavé sur certains composés organiques. C. R. de l'Academie de Sciences, CXXXIV, 1902, pág. 1248.
(7) *A. Orgler:* Chemische Niereuntersuchungen mit Berüchsichtigung des histologischen Bildes, Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie, CLXXVI, pág. 36.
(8) *R. Turró:* Zur Bakterien Verdaung. Centrablatt für Bakteriologie, etcétera. T. XXXII-2-1901.
(9) *Battesti* y *Barraja:* Extraction des divers ferments solubles existant dans le rein humain. C. R. de la Société de Biologie, 1903, pág. 820.
— Action des produis diastasiques du rein sur divers medicaments. C. R. de la Société de Biologie, LV, pág. 821.
(10) *Gerard y Ricquierd:* Oxidation de la morphine et reduction de l'oximorphine par la pulpe renale. C. R. de la Société de Biologie, LVI, pág. 904.
(11) *Courmont* y *André:* Elimination de l'acide urique par les tubes contournés du rein C. R. de la Société de Biologie, LVII, pág. 132.

produce ácido úrico, y Lepine y Bonlud (1) azúcar en abundancia en los animales floridginados, revelando de este modo que, además de la función antitóxica, es posible (para estrechar más la semejanza funcional con el hígado) que en determinadas circunstancias aparezca en el riñón la función glucogénica; Bunge y Schmiedeberg (2)—y ya es clásico—demostraron la síntesis del ácido hipúrico en el riñón, y Hoffmann (3) comprobó y perfeccionó los experimentos de estos autores. Por otra parte, Bottazzi y Onorato (4) y Lamy y Mayer (5) han probado que el epitelio renal elimina selectivamente, por acción específica de la célula viva, ciertos compuestos de alto poder osmótico, después que Mohr (6) había hecho ya notar dicho poder selectivo del elemento secretor, tanto en determinadas condiciones normales como en estado patológico. Por último, ya es sabido también que Barcroft y Brodie (7) pudieron demostrar que el riñón gasta más oxígeno en trabajo que en reposo, oxígeno que se consume en la producción del trabajo químico de los epitelios.

Si ahora á estos datos funcionales, pequeña parte de lo mucho publicado, añadimos los que resulten de las investigaciones morfológicas de Heidenhain (8), Saüer (9), Trambusti (10), Montí (11), Regaud y Policard (12), etc., por los cuales se demuestra que no es la misma la disposición estructural del riñón en trabajo ó en reposo y que existen

(1) *Lepine* y *Bonlud:* Sur la production du sucre dans le rein du chien phloridyiné. C. R. de l'Academie des Sciences, CXXXIX, pág. 497.

(2) *Bunge* y *Schmiedlberg:* Ueber die Bildung der Hipursäure, Archiv für exper, Pathol., t. VI, pág. 87.

(3) *R. Hoffmann:* Ueber die Bildung der Hippursäure im der Niere, Archiv für exper. Path., VII.

(4) *Botazzi y Onorato:* Sulla funzione dei reni sperimentalmente alterati, Archivio di Fisiologie, 1904, pág. 273.

(5) *H. Lamy* y *A. Mayer:* Etudes sur le diurese (II), Journal de Physiologie et de Pathologie generale, VII, pág. 679. 1905.

(6) *Mohr:* Ueber des Ausscheidungwermögen der Kränkenniere, Zeitschrift für klinische Medizin, LI, 331.

(7) *Barcroft y Brodie:* Journal of Physiology, XXXI, pág. 204.

(8) *Heidenhain:* Loc. cit.

(9) *Saüer:* Loc. cit.

(10) *R. y A. Montí:* Verhandlung der Anatomischen Gesselschaft auf den vierzenten Versammlung in Pavia, 1900.

(11) *Regaud* y *Policard:* Notes histologiques sur la secretión renale. C. R. de la Soc. de Biologie, LIII-1186.

—Notes histologiques sur la secretion renale. C. R. de la Soc. de Biologie, LIV, pág. 554.

(12) *Regaud* y *Policard:* Sur l'existence de diverticules du tube urinipare sans relations avec les corpuscules de Malpighi chez les serpents, et sur l'indepandance relative des fontions glandulaire et glomerulaire du rein en general. C R. de la Société de Biologie, LV, pág. 1028.

—Notes histologiques sur la secretion renale. IV. Les diverticules glandulaires du tube contourné de la lamproie. C. R. de la Soc. de Biologie. LIV. página 554.

formas histológicas distintas, sucesivamente modificadas según las fases de elaboración química, bien se echará de ver la importancia capital que en el funcionalismo del riñón ha de tener la actividad de la célula glandular, y cómo, por ende, nunca ha de ser ésta factor olvidable en elestudio de la fisiología de dicho órgano. En este sentido, dos de las observaciones de los ya citados Regaud y Policard, son decisivas: estos autores han demostrado que algunos de los conductos uriníferos de ciertas especies de serpientes arrancan de un ciego sin glomérulo, y que en la lamprea, de los tubos conglomerados divergen una serie de divertículos llenos de productos de secreción de sus epitelios. En estos casos no puede el trabajo secretor ser función de la filtración glomerular y, como consecuencia, en tales condiciones los epitelios renales trabajan de manera que en nada se distingue de la labor de otras glándulas.

Debemos, pues, concluir de este rápido recuerdo de trabajos de distintos autores, que la orina es hija de una verdadera secreción, como lo es el sudor, la leche ó el jugo gástrico; secreción que consiste no sólo en el paso electivo de substancias de la sangre, sino también en transformaciones materiales, en neoformación química (como lo demuestran, entre otros ejemplos, la producción del ácido hipúrico y de la creatinina), obra de la *específica actividad química de los elementos celulares.*

## III.—La antitoxia renal.

Establecido que el riñón trabaja preferentemente en virtud de su función glandular, y que la acción de la vida de la célula es la primera en el orden de importancia funcional, tenemos ya bases sólidas para la explicación de los fenómenos atribuídos á una secreción interna.

Toda glándula fija determinadas substancias para transformarlas ó eliminarlas directamente; el riñón posee en alto grado este poder fijador (1). Ya es sabido que determinados tóxicos se acumulan en él especialmente, tal sucede con el mercurio, la veratrina y con buen número de otras substancias alcalóidicas (morfina), ponzoñas de origen animal y venenos microbianos. Esto se demuestra *in vitro* y mediante circulaciones artificiales.

Tal especial acción fijadora, seguida de una fase de elaboración,

(1) *Morat et Dogon:* Traité de Physiologie. T. I, pág. 422.

es característica de toda función glandular; pero bien se comprende que los compuestos fijados y transformados sean distintos para cada glándula. Dicho poder es muy grande y se ejerce sobre numerosas substancias en lo que respecta al riñón y al hígado, los dos grandes órganos antitóxicos.

Por este mecanismo de fijación y transformación resultan muchas glándulas órganos defensores, y por él asimismo se explica la acción renal, tanto como por la expulsión urinaria. Más aún: cabe afirmar del riñón que las dos modalidades funcionales por las que se revela su actividad, son perfectamente solidarias y mutuamente dependientes; el defectuoso cumplimiento de la previa elaboración celular es causa de alteraciones en la función secretora. Acerca de esta relación estrecha entre estas dos maneras de manifestarse las funciones del riñón, nuestras observaciones experimentales son decisivas (1).

Por ellas se demuestra que la sangre urémica ejerce una enérgica acción impediente sobre la secreción urinaria. Inyectando á un animal (mantenido en observación días antes y del cual se ha podido determinar la cantidad y la composición urinaria medias en veinticuatro horas), cierta cantidad de sangre urémica, se ocasiona en él una oliguria manifiesta, acompañada de alteraciones específicas de la composición química de la orina. Probada tal acción inhibidora, y demostrado también que estos resultados son efecto solamente de la impregnación tóxica, ya que en ellos en nada intervienen modificaciones de la mecánica circulatoria (2), se llega, como se verá más adelante, á la conclusión de que ciertos productos de origen catabólico, son precisamente las substancias principalmente elaboradas por la actividad específica de la glándula renal y, por consiguiente, que han de constituir, en condiciones normales, el excitante químico fisiológico de su funcionalismo. Deducción que tiene nutrida confirmación experimental. Ya Segalás demostró en 1823 que los mejores diuréticos son los compuestos urinosos, contenidos normalmente en la sangre: la urea, el ácido úrico y las substancias inorgánicas de la orina. Esta afirmación ha sido, más tarde, estudiada con positivo resultado por Ustimowitsch (3), Grützner (4), Munck y Se-

(1) *A. Pi y Suñer:* Sur l'action inhibitoire du sang uremique sur la secretion urinaire. C. R. de la Société de Biologie, LVIII. 12 mai 1905.

(2) *A. Pi y Suñer*: Acción de la sangre urémica sobre la presión sanguinea. Nota á la Real Academia de Medicina y Cirugía de Barcelona, Setiembre, 1905.

(3) *Ustimowitsch*: Experimentelle Beitrage zur Theorie der Harnabsonderung. Bericht. d. sächs. Gesselsch. d. Wissenschaft. 1870.

(4) *Grützner*: Beitrage zur Physiologie der Harnsecretion. Archiv für Physiologie, XI, 1875.

nator (1), etc. Por otra parte, ya sa sabe que las bases xánticas y compuestos derivados, son causa también de intensa diuresis. La inyección de sangre ligeramente urémica, esto es, más cargada de productos catabólicos que la normal, ocasiona asimismo una intensa secreción urinaria (Pí y Suñer). Estos hechos prueban que las substancias que ha de transformar ó eliminar el riñón, constituyen su natural excitante fisiológico; circunstancia ésta no privativa de la acción glandular renal, pues bien se sabe que todo compuesto que ha de ser elaborado por una glándula, constituye su estimulante el más eficaz.

El riñón es incitado continuamente á trabajar por la existencia en la sangre de productos que han de ser destruídos ó eliminados; estos productos son tóxicos, y cuando se acumulan exageradamente (uremia), cuando traspasan el *tonus* de actividad epitelial, la secreción de la orina, función resultante de la integral actividad de los epitelios, es dificultada. Esta es la explicación de la influencia de la sangre urémica, toda vez que, como ya hemos indicado, pudimos demostrar experimentalmente que la inyección intraperitoneal de sangre urémica no produce cambio alguno en la presión sanguínea. La acción es, pues, tóxica exclusivamente.

Todos los excitantes químicos de una función glandular, actuando en cantidad excesiva, acaban por producir un efecto depresor sobre la actividad de la glándula, por exceso de trabajo á cumplir, superior á las fuerzas fisiológicas de la célula activa, ó por agotamiento epitelial. En el riñón sucede lo propio; con la condición especial de ser substancias dotadas ya *per se* de cierto grado de toxicidad las que constituyen su excitante ordinario. La célula glandular, en condiciones normales, va elaborando estas substancias, que llegan continuamente con la sangre, transformándolas en productos menos nocivos y fijándolas ó vertiéndolas á la orina y tal vez en parte también á la misma sangre. Mientras dichos compuestos catabólicos no traspasan cierta proporción ó cierto grado de toxicidad, la célula renal desempeña desembarazadamente su trabajo fijador, transformador y eliminador; mas cuando la sangre urémica alcanza ya un punto de toxicidad variable para cada riñón, pero siempre muy superior al normal, entonces el trabajo de secreción renal es alterado ó totalmente impe-

(4) *Munck*: Lehre der Harnsecretion. Centralblalt für die medizinische Vissenschaft. 1886. Núms. 25 y 46. Virchows Archiv, CXI, pág. 434.
—*Uhmak*: Weiterer über Synthese und Secretion in der Niere. Virchows, etcétera.
—*Munck y Senator*: Virchows Archiv. CXIV, 1888, pág. 226.

dido. De este modo la total actividad del riñón puede teóricamente ser dividida en dos tiempos: primero, de elaboración antitóxica, y segundo, de eliminación; fases estas mutuamente dependientes y constituyendo, sin duda, una misma función del elemento celular. Este criterio, que expusimos ya en 1902 (1), es el mismo que se encuentra, más ó menos desarrollado, en los estudios de Dubois (2) y de Renaud (3) acerca de la opoterapia renal, y que se halla repetido reiteradamente en nuestros trabajos sobre lo mismo (4).

Que la sangre excesivamente urémica—si vale la expresión—sea causa de inhibición glandular, es fenómeno fácilmente explicable. Bien se sabe la facilidad con que la secreción urinaria se altera ó totalmente interrumpe por modificaciones, al parecer leves, de la crasis sanguínea. Recuérdense en este punto los experimentos clásicos de Hermann (5); basta cerrar durante breve tiempo la arteria renal para que la secreción urinaria cese, sin que reaparezca inmediatamente que se restablece la circulación. Este hecho demuestra cuán sensibles son los epitelios renales á las condiciones nutritivas de la sangre, y prueba también que hasta que dicha sangre no readquiere por completo sus cualidades fisiológicas, y hasta que el proceso metabólico de la celula secretora no se halla normalizado de una manera absoluta, no realiza esta célula su trabajo de secreción con la perfección que de ordinario; hay, pues, perfecta relación entre el estado de nutrición celular y la labor secretora.

Los ulteriores experimentos de Overbeck (6), confirmación y continuación de los de Hermann, son perfectamente equiparables á los nuestros; por la oclusión temporal de los vasos renales obtenía este autor resultados semejantes, tanto en la cantidad como en la composición de la orina emitida á los que siguen á las inyecciones de sangre urémica. En el caso de Overbeck es la causante del trastorno la asfixia con intoxicación catabólica local, mientras que cuando obra la sangre urémica el origen de los productos agentes de la intoxicación epitelial se encuentra en todo el organismo. Lo importante es

(1) *A. Pí y Suñer*: Actas de la Academia y Laboratorio ya citadas.

(2) *R. Dubois*: Antitoxine renale et albuminurie. C. R. de la Société de Biologie. 28 Febrero 1903.

(3) *J. Renaud*: Pouvoir secreteur et signification glandulaire des epiteliums des tubes contournés du rein et valeur therapentique de leurs preproduits solubles dans l'eau. Bulletin de l'Academie des Sciences, L. 599, 1904.

(4) *A. Pí y Suñer*: Tres casos de agobio renal curados por la opoterapia. Revista de medicina y cirugía práctica. Madrid, Julio, 1904.

(5) *M. Hermann*: Ueber der Einfluss des Blutdruckes auf die Secretion des Harns. Sitz. der Wiener Akademie, XXXVI, 1861.

(6) *Overbeck:* Ueber den Eiweissharn. Sitz. der Wiener Akademie, XLVII. 1863.

comprobar que todo obstáculo en el proceso de desintegración nutritiva afecta adversamente la vitalidad de los epitelios renales.

Tan directa influencia de la crasis sanguínea sobre la secreción urinaria, es de gran importancia para nuestras conclusiones, pues que aun las oligurias derivadas de dificultades mecánicas de la circulación, deben ser en gran parte ocasionadas por las alteraciones consiguientes de la local crasis sanguínea; en este sentido (como afirma Heidenhain al sostener que lo más influyente en la producción de la orina no es la presión sino la velocidad de la sangre), las condiciones mecánicas no influyen directamente, tal como sucede en la patogenia del edema, sino por intermedio de las lesiones químicas, endo y epiteliales. Hemos, pues, de concluir que toda circunstancia capaz de descargar la sangre de substancias nutritivas—oxígeno principalmente—ó de sobrecargarla de compuestos residuales, influye lesivamente sobre el riñón como sobre el fisiologismo de un órgano cualquiera.

Pero además de ello, la sangre urémica resulta el impediente específico de la función secretora renal. En condiciones normales, la sangre llega al riñón conteniendo cierta cantidad de compuestos tóxicos de origen catabólico, que dicho órgano fija transformándolos en substancias más inocentes. El riñón vulnerable por dichos productos, como lo demuestran las alteraciones funcionales y aún materiales que por ellos pueden ser ocasionadas, opone á los mismos un eficaz poder defensor, adquirido, sin duda, por adaptación funcional; posee una actividad antitóxica específica respecto de los compuestos uremiantes, sin la cual la función secretora no puede cumplirse en condiciones fisiológicas.

Esta acción de defensa es consecuencia directa de la ya indicada sensibilidad de los epitelios renales y de la toxicidad de los compuestos urinosos. Precisamente en virtud de todo ello se ha constituído una *prefunción* antitóxica, que regularizando el metabolismo de la célula renal la permite segregar en buenas condiciones. Por esta razón hemos indicado que el poder antitóxico, cuya influencia local ahora estudiamos, y la actividad secretora constituyen sin duda dos partes de una misma función.

El poder antitóxico local del riñón lo demuestra nuestra segunda serie experimental (1). El riñón produce substancias capaces de neutralizar la influencia inhibitriz de los compuestos urémicos. Si inyec-

(1) *A. Pi y Suñer:* Sur l'action antitoxique des sucs de rein contre l'inhibition glandulaire renale par le sang uremique. C. R. de la Société de Biologie, t. LIX, pág. 274.

tamos en el peritoneo de un animal, al mismo tiempo que la sangre urémica, macerado salino ó extracto glicérico de riñón, la oliguria se atenúa considerablemente, ó no aparece en absoluto. Esto nos indica que el riñón se defiende ante los compuestos catabólicos, causa de la uremia, y que podrían amenazar su funcionalismo.

Demostrada, pues, por otros autores la acción antiurémica general de los jugos renales, y por nosotros el poder antitóxico del riñón sobre los compuestos uremiantes, claro está que hay que reconocer la unidad de ambas manifestaciones fisiológicas.

El riñón realiza actos de antitoxia que aseguran el cumplimiento de su actividad, y cuya influencia bienhechora, naturalmente, alcanza á todo el organismo.

Esta antitoxia por el riñón explica casos clínicos y experimentales de interpretación difícil, y hasta algunas veces imposible, con la teoría de la secreción interna, función aparte de la producción urinaria. Sin tal poder neutralizante del contenido celular renal sobre las substancias inhibidoras de la actividad glandular, ¿cómo comprender los efectos, en ciertos casos intensamente diuréticos, de los preparados activos del riñón? (1). ¿Cómo explicar la elevación del índice de elaboración renal que repetidamente hemos observado? (2).

Si existiera una secreción interna función aparte de la depuración, y exclusivamente activa sobre el metabolismo nutritivo, se obtendrían con los jugos renales efectos antiurémicos solamente, pero no modificaciones de la secreción urinaria. Creemos, por lo tanto, que, como afirmábamos en nuestra primera nota á la Société de Biologie, las acciones inhibidoras de la sangre urémica y antitóxica de los jugos renales ante dicha acción, nos muestran el nexo por el cual podemos explicarnos la producción de la orina y los fenómenos que se suponían debidos á una secreción interna, por un solo mecanismo funcional.

Deseamos hacer constar que el camino experimental por nosotros emprendido es nuevo en el estudio de las funciones renales. Pretendemos haber transportado el estudio de la antitoxia renal de su acción sobre todo el organismo á la local en el riñón para indagar la influencia de la actividad antitóxica de este mismo riñón sobre la secreción urinaria. De ello deducimos que ambas modalidades

(1) *Tessier: Loc. cit.*
—*Choupin*: L'Opotherapie renale. Revue de Médécine, 1 y 2. 1905.
Y tantos otros.

(2) *A. Pi y Suñer:* Des effets des extraits de rein sur la depuration urinaire. Rev. de Therapeutique medico-chirurgicale, LXXII, pág. 397. 1905.
—Revista de Medicina y Cirugía prácticas, XXIX, pág. 41.

funcionales están íntimamente relacionadas, tanto que dependen una de otra, constituyendo, sin duda, dos manifestaciones distintas de una misma función.

Mediante la existencia de la antitoxia renal, además de interpretarse perfectamente hechos clínicos que no hallarían explicación por la teoría de una secreción intensa de determinados efectos mecánicos ó metabólicos, podemos también explicar—como hemos ya indicado en las primeras páginas de este trabajo — los resultados de los experimentos en que se funda dicha teoría de la secreción interna. Si el riñón es capaz de neutralizar los productos residuales de mayor actividad tóxica, y si parte de tales agentes neutralizantes son solubles y dialisables á través de las paredes celulares, como lo prueban, por ejemplo, los experimentos de Vitzou, al demostrarnos que pueden encontrarse en la sangre, es muy natural que, inyectando dichos jugos, como hicieron Brown-Sequard, D'Arsonval, Meyer y tantos otros, se obtengan supervivencias de alguna duración, en animales doblemente nefrectomizados, como se concibe también que se observen clínicamente casos frecuentes de prolongada anuria sin uremia.

Por lo tanto, si no existen hechos que nos demuestren la existencia de una secreción interna propiamente dicha, y si las observaciones experimentales y clínicas en que se fundó esta teoría se explican mejor interpretándolos desde el punto de vista que nosotros proponemos, esperamos que se llegará á sustituir la noción de secreción interna (noción que, como ya expusimos, con igual motivo que se aplica al riñón podría extenderse á muchos otros órganos) por la de antitoxia renal, más en concordancia ésta con el actual estado de nuestros conocimientos. Si el hígado desarrolla una actividad antitóxica importantísima, y por ella principalmente influye sobre el resto del organismo, ¿por qué no se ha de admitir una función análoga en el riñón, órgano, por múltiples circunstancias, tan parecido á aquél en su funcionalismo?

De esta manera se concibe mejor el fisiologismo integral del riñón. La sinergia funcional es estrecha. Como lo demuestran nuestros experimentos, precisa para una depuración perfecta, una perfecta antitoxia, y esta mutua dependencia es precisamente lo que nos indica que la actividad antitóxica no es más que un aspecto de la función epitelial, y así, que los fenómenos que se atribuyen á una especial secreción interna, se deben simplemente á una fracción del movimiento metabólico de los elementos secretores.

Todo lo expuesto se resume en las siguientes

## CONCLUSIONES

1.ª No se ha demostrado una secreción interna del riñón.

2.ª El riñón, como el hígado, posee un enérgico poder antitóxico, por elaboración molecular y depuración secretora.

3.ª Dicha acción antitóxica, fijadora, transformadora y depuradora, es debida á la actividad específica de los epitelios secretores.

4.ª Como funciones que son de un mismo elemento anatómico, existe inmediata dependencia entre el cumplimiento de la antitoxia renal y la secreción urinaria. Por ello se explica que los jugos antitóxicos del riñón favorezcan siempre el proceso depurador. Antitoxia y producción de orina son dos aspectos de la misma función.

5.ª Fenómenos de antitoxia renal explican los hechos clínicos y experimentales en que se basó la teoría, hoy caduca, de la secreción interna. Precisa, pues, sustituir este criterio de *secreción* por el de *función antitóxica de la glándula renal.*

# GENESIS DE LAS FIBRAS NERVIOSAS DEL EMBRION

Y

## OBSERVACIONES CONTRARIAS A LA TEORIA CATENARIA

POR

S. R. CAJAL

---

### I

Sabido es que en estos últimos años, y merced á los trabajos de Beard, Dohrn, Balfour, continuados por entusiastas discípulos, va cundiendo una concepción sobre la génesis de los nervios en abierta oposición con el monogenismo clásico de Kupffer é His. Tal es la *teoría catenaria*, error mil veces refutado en el terreno de la observación, pero que renace incesantemente, cultivado por sabios en quienes el espíritu de paradoja y el afán de novedad arrastra á la negación de los hechos mejor demostrados y á la infecunda y candorosa tarea de redescubrir lo descubierto.

Dicha concepción consiste en suponer que el axon no resulta del crecimiento de la expansión principal de un neuroblasto ó célula nerviosa primordial, sino que representa el producto común de la actividad de un gran número de células embrionarias de origen ectodérmico. La serie celular primitiva, de cuya fusión se originaría el cilindro-eje, afectaría la forma de una cadena. Ulteriormente, diferenciaríase en esta masa protoplásmica común una parte conductriz en continuación secundaria con las células nerviosas, y otra parte adventicia constituída por los corpúsculos de Schwan. Dentro del protoplasma de cada cadena podrían generarse varias fibras nerviosas.

Tal es, en su más simple expresión, la aventurada *hipótesis catenaria*, sostenida hace ya mucho tiempo por Beard (1), Dohrn (2) y Balfour (3) para los nervios periféricos, y por Paladino (4) para los centrales.

(1) *Beard:* The development of the peripheral nervous system in Vertebrates *Quart. Jour. of micr. Science.* 1888.—Véase también: The Histogenesis of Nerve. *An. Anzeiger.* Bd. 7, 1892

(2) *Dohrn:* Studien zur Urgeschichte des Wirbelthier Korpers Ganglienzelle und Nervenfasern. *Mittheilungen aus der Zool. Station zu Neapel.* 1891.

(3) *Balfour:* Handbuch der vergleichenden Embryologie. Trad. alemana de B. Vetter. Jena, 1881.

(4) *Paladino*: Della continuazione del neuroglio nello scheletro mielinico & e della costituzione pluricelulare del cilindrasse. *Rend. della R. Accad. delle Scienze fisiche e mat. di Napoli.* 1892.

En vano esta opinión, fundada en las inciertas revelaciones de los métodos aselectivos, fué refutada por His, nosotros, Lenhossek, Retzius, Kölliker, Harrison y todos cuantos, libres de espíritu de secta y atentos no más á los hechos clara y netamente observables, han estudiado escrupulosamente la génesis de las células y fibras nerviosas en la medula embrionaria de casi todos los vertebrados. El error se reproduce diariamente, y aun cabe afirmar que en estos últimos tiempos ha evolucionado, cayendo en las mayores fantasías. Y como ocurre con las concepciones desprovistas de realidad objetiva, cada uno de sus adeptos profesa un credo particular, inconciliable, por lo menos en parte, con el credo de sus correligionarios. Apena el ánimo contemplar cómo estos románticos de la investigación, en lugar de ocupar sus talentos en ampliar y consolidar la fábrica del edificio biológico, no se curan sino de arruinarlo, á pretexto de rehacer sus cimientos!.....

De que este nuestro juicio no peca de excesivo, dan testimonio las opiniones proclamadas en estos últimos años por los novísimos secuaces de la hipótesis catenaria, entre los cuales merecen especial mención: Sedgwick, Bethe, Capobianco y Fragnito, Joris, Besta y Pighione.

Para Sedgwick (1), los elementos nerviosos carecerían de individualidad en sus comienzos, estando la substancia gris representada simplemente por una colección de núcleos diseminada dentro de una masa protoplásmica común, especie de ganga intercalar, en cuyo seno se diferenciarían ulteriormente los apéndices nerviosos y protoplásmicos. El neuroblasto de His sería, pues, mera ilusión, como lo sería también la formación por crecimiento y ramificación de las expansiones celulares. Un neuroblastema parecido compondría originariamente la cadena nerviosa; del seno de dicha materia amorfa surgirían los axones por una suerte de creación.

Pruebas positivas de tal suposición no hay ninguna. Esta hipótesis es el fruto de la aplicación de métodos incapaces de revelar los contornos celulares, y de la interpretación groseramente literal de las apariencias ofrecidas por los cortes finos mal coloreados. ¿No es verdad que parece que, desentendiéndonos de todos los progresos de la técnica y de la crítica histológica, hemos retrocedido á las ingenuas edades del blastema de Schleiden y de Robin?

Y, sin embargo, esta fantasía de Sedgwick ha sido acogida calurosamente por Bethe (2), investigador de mérito, cuya labor científica, notable por más de un concepto, propende excesivamente á la crítica negativa. Comienza el fisiólogo de Estrasburgo por consignar que, del examen de los trabajos de Kupffer, His, nosotros, Lenhossek, Harrison, Grunsberg, etc., se saca la im-

(1) *A. Sedgwick: Quarterly Journal of microscopical Science.* Vol. 37, 1895.
(2) *A. Bethe:* Allgemeine Anatomie u. Physiologie des Nervensystems. Leipzig, 1903.

presión de que, durante las primeras fases de la evolución embrionaria, emergen de la medula espinal expansiones de los neuroblastos; mas no se encuentra la prueba de que la porción extramedular de los axones resulte del estiramiento de aquellas prolongaciones neuroblásticas. Al contrario, parécele mucho más probable que los cilindros-ejes de los nervios procedan de la fusión y diferenciación, en el seno de una cadena celular, de neuroblastos periféricos, en armonía con el dictamen de Balfour, Götte, Beard, Dohrn, etc.

En apoyo de tal supuesto, efectúa en los embriones de pollo, del segundo al tercero día de la incubación, cortes teñidos con hemateína ó anilinas ácidas, previa fijación en alcohol. Y explorando de preferencia las raíces anteriores, encuentra que, en sus fases primeras, constan éstas no más de series ó cadenas celulares, unidas por sus polos, y, al parecer, emigradas de la medula espinal. Cita elementos de esta clase que tienen la mitad del soma dentro de la medula y la otra mitad fuera. Pero, cosa curiosa y contradictoria con la doctrina catenaria, sorprende al mismo tiempo, entre los factores de la raíz, expansiones brotadas de células nerviosas medulares (células no neuroblásticas, aunque de origen ectodérmico).

A distancia de los centros, los nervios se engendrarían también por diferenciación de cadenas celulares de neuroblastos, cuyo origen juzga incierto, no obstante su afirmación de que los constitutivos de las raíces anteriores emanan de la medula. Del segundo al cuarto día de la incubación en el pollo, los nervios cambian de aspecto, apareciendo ya en el espesor de las cadenas celulares axones brillantes perfectamente separables del protoplasma común y ofreciendo una apariencia de independencia, á la que, en su sentir, se debería el error de los monogenistas.

En fin, las células nerviosas de la medula espinal se modelarían muy tempranamente. Contra nuestras aserciones y las de Lenhossek, las dendritas aparecerían desde el segundo día de la incubación. Mas tales expansiones no surgirían por crecimiento del protoplasma neuroblástico, sino por aposición y condensación de un plasma intercalar (el plasma de Sedgwick), en cuyo seno yacerían las células nerviosas embrionarias. Por solidificación y aposición sucesiva de un blastema semejante, se verificaría asimismo el crecimiento de los nervios y la multiplicación de sus axones. Cuanto á los núcleos de Schwan, multiplicaríanse por mitosis.

Según se echa de ver, las vaguedades y complicaciones de la doctrina de Bethe, nacidas acaso del plausible propósito de conciliar la teoría catenaria con los hechos positivos de la neurogénesis, poseen todo el colorido de un preconcepto científico. En su afán de cimentar sólidamente la teoría de la discontinuidad, reúne afanosamente cuantos indicios le parecen favorables, y se olvida de citar, y por tanto de refutar, los hechos adversos arrojados por

las terminantes y decisivas revelaciones del método de Golgi. Y, sin embargo, á su pesar, la verdad se escapa frecuentemente de la pluma, asomando en el objetivismo de las descripciones y en la exactitud realista de sus figuras. La preciosa confesión de que las raíces anteriores representan expansiones de corpúsculos de la substancia gris; la declaración de que muchos de los axones de los nervios yacen intercatenarios ó intercelulares (aunque antes fueran intracatenarios); el reconocimiento de que los núcleos abundan en los nervios tanto más cuanto más avanzados se hallan éstos en su evolución; las figuras en que dibuja haces de axones finos, independientes y continuos, emplazados entre series de células, tal y como los han representado los partidarios de la doctrina monogenista, etc.; todo esto prueba que el fisiólogo de Estrasburgo ha pasado muy cerca de la verdad, habiéndole faltado solamente la independencia y serenidad de espíritu necesarias para reconocerla y proclamarla.

Imbuídos del mismo prejuicio que Bethe, han estudiado el tema de la génesis nerviosa otros observadores, entre los cuales citaremos á Capobianco, Fragnito, Besta, Pugnat, Joris, Olmer, Pighini y O. Schültze.

Las observaciones de Capobianco y Fragnito (1), y las del último después (2), se han efectuado con los métodos comunes, recayendo de preferencia en el embrión del pollo. El resultado ha sido confirmar plenamente la teoría catenaria, tanto en los nervios como en las vías centrales, y defender enérgicamente, contra el parecer de los monogenistas y aun de poligenistas como Bethe, el origen pluricelular de los corpúsculos nerviosos. Según Fragnito, las cadenas celulares hallaríanse tanto en el axon como en las dendritas, con que toda diferencia histogénica entre estas dos clases de expansiones desaparecería. Advierte, sin embargo, que los núcleos de los nervios subsisten y se multiplican, mientras que los alojados en el eje de las prolongaciones protoplásmicas acaban por reabsorberse. Por curiosas y sorprendentes, son dignas de notarse estas dos aserciones de Fragnito: en su sentir, y contra el parecer nuestro y de v. Lenhossek, las dendritas de los corpúsculos medulares no se iniciarían entre el tercero y cuarto día de la incubación, sino que harían su aparición durante el séptimo (!)..... y además las pretendidas dendritas precoces señaladas por los autores, y con mayor motivo las sorprendidas por Bethe en los embriones del segundo al tercer día, representarían prolongaciones del aparato epitelial ó de sostén, tomadas equivocadamente por emanaciones de neuroblastos (!). Imposible es tratar más desdeñosamente las

(1) *Capobianco y Fragnito: Annali di Neurolagia.* Vol. 16, fasc. II e III, 1898.
(2) *Fragnito*: Su la Genesi dei prolungamenti protoplasmatici della cellula nervosa. *Annali di Neurologia.* Anno XXII, fasc. IV, 1904.
—Su le vie di conduzione nervosa extracellulari. *An. di Neurol.*, 1904. fasc. V.
—Su la Genesi delle fibre nervose centrali, &. Idem, 1905, fasc. 1-2.

terminantes y decisivas revelaciones del método de Golgi y los hechos clarísimos de la neurogénesis, reconocidos y proclamados por His, nosotros, Lenhossek, Retzius, etc.

En otros trabajos amplía todavía dicho autor la tesis del origen pluricelular de las neuronas. En su sentir, cada célula nerviosa representa la obra común de una colonia de neuroblastos, entre los cuales deben distinguirse: *a)*, el *primario* ó central, constructor del foco colonial y portador del núcleo neuronal; y *b)*, los *neuroblastos secundarios*, encargados de generar las expansiones. Acabada la evolución, las dendritas de un corpúsculo podrían fusionarse, en parte, con las de otro, según admite Joris, si bien la extremada longitud de estas expansiones en el adulto hace difícil la comprobación de las anastómosis.

Excusado es decir que en este trabajo de Fragnito (1) no hay sino conjeturas arriesgadísimas, en pugna con los datos mejor establecidos de la neurogénesis. Ocioso sería tratar de refutarlas, ya que las combaten hasta los partidarios mismos de la teoría catenaria. Así, Bethe achaca las exageraciones de Fragnito á errores de observación, puesto que nada es más fácil que comprobar el origen unicelular de los corpúsculos sensitivos y motores de la medula embrionaria. Más adelante veremos que los consabidos núcleos intradendríticos que Fragnito pretende haber sorprendido en preparados ejecutados con nuestro método del nitrato de plata, son simples vacuolas artificiales del protoplasma.

Siguiendo las huellas de los precedentes sabios, Joris (2) se acoge también á la teoría catenaria, introduciendo en ella variantes y distingos que la convierten casi en una nueva conjetura.

Para Joris hay que distinguir en la génesis de toda célula nerviosa dos cosas: la formación del cuerpo ó célula propiamente dicha, y la de las neurofibrillas. El cuerpo protoplásmico resulta del crecimiento y evolución de un neuroblasto embrionario; pero las neurofibrillas representan una construcción aparte, en donde colaboran multitud de elementos, situados ya en los centros, ya en la periferia. El hecho de habitar las neurofibrillas en los corpúsculos gangliónicos se explicaría por un englobamiento secundario: el protoplasma del neuroblasto embrionario rodea y encarcela una porción determinada de neurofibrillas, algo así como una encrucijada de haces neurofibrilares, los cuales quedan sometidos á su influencia. En la medula espinal los haces neurofibrilares diferéncianse muy precozmente en vías con-

(1) *Fragnito:* La celula nervosa reppresenta un unità embriologica? *An. di Neurol.* Vol. XVIII, 1899.
—Su le vie di conduzione nervosa extracellulari. *Ann. di Neurol.* Anno XXII, fasc. V, 1904.
(2) *Hermann Joris*: Histogenese du Neurone. Bruxelles, 1904.

tinuas, mediante las cuales se comunican entre sí todas las neuronas. Sólo más adelante se agregaría á este sistema neurofibrilar principal otro accesorio correspondiente á las dendritas de cada corpúsculo.

En vano buscaremos en los trabajos de Joris el menor conato de prueba de tan extrañas aseveraciones. Para dar rienda suelta á su fantasía, dicho sabio se ha desentendido de los métodos de impregnación selectiva del protoplasma celular, encomendándose á las coloraciones comunes del ácido ósmico y anilinas. No es maravilla, por tanto, que haya caído en deplorables equivocaciones, dejando de comprobar los hechos histogénicos más triviales. Niega, por ejemplo, que las fibras provistas de conos de crecimiento sean verdaderos axones; afirma la no existencia de protoplasma en torno del núcleo de los neuroblastos, no obstante lo expedito de su demostración por el método de Golgi y hasta por la hematoxilina; achaca á la acción de los fijadores la apariencia de dendritas ofrecida por las neuronas algo avanzadas en su evolución, y, en fin, admite la socorrida conjetura de Sedgwick acerca del citoplasma difuso, especie de atmósfera protoplásmica interneuronal, dentro de la cual surgirían las neurofibrillas, con absoluta independencia de los neuroblastos.

A la teoría de Joris se refieren esencialmente también las opiniones de Bombicci (1), que defiende la hipótesis catenaria y la conjetura del citoblastema indiferenciado de Sedgwick.

Adepto no menos ferviente de la misma doctrina se confiesa Besta (2), quien en sus investigaciones se ha servido tanto de los métodos comunes como del proceder del nitrato de plata reducido. En lo tocante al origen de los nervios periféricos, se inspira en Beard, Dohrn y Fragnito, y por lo que hace á la histogénesis medular, he aquí sus ideas:

Al revés de Joris, Sedgwick, Fragnito, etc., acepta Besta la individualidad originaria de la célula nerviosa, la cual, durante su fase neuroblástica, afectaría, no la forma en pera descrita por His, sino la bipolar señalada por nosotros (3). Coincidiendo asimismo con nuestro dictamen (4), reconoce el

(1) *Bombicci: Arch. p. le scienze mediche.* Vol. 23, 1899.

(2) *C. Besta:* Ricerche intorno alla genesi e al modo di formazione della cellula nervosa nel midollo spinale, &. *Riv. sperim. di Freniatria.* Vol. 30, fasc. I, 1904.

—Ricerche intorno al modo con cui si stabiliscono i rapporti mutui tra gli elementi nervosi embrionali, &. *Rivista sperimentali di Freniatria*, fas. II y III. Vol. 30, 1904.

(3) *S. R. Cajal*: A quelle epoque apparaissent les expansions des cellules nerveuses? &. *Anatomischer Anzeiger.* Bd. V. 1890.

(4) *S. R. Cajal:* Un sencillo método de coloración selectiva del retículo protoplasmático &. *Trab. del Lab. de Invest. biol.* Tom. II, 1903.

—Asociación del método del nitrato de plata al embrionario para el estudio de los focos motores y sensitivos. *Trab. del Lab. de Invest. biol.* Tom. III, fasc. 2 y 3, 1904.

origen intraneuronal de las neurofibrillas, así como su formación primitivamente discontinua. Mas ulteriormente dichas neurofibrillas rebasarían el contorno protoplásmico y se pondrían en comunicación recíproca, generando, á favor de sus anastómosis intercelulares, una red difusa prolongada por todo el tubo medular. En ocasiones, tales anastómosis limitaríanse á una pléyade celular, produciéndose cadenas de neuroblastos unidos por sus polos.

En suma: para Besta, la célula nerviosa provendría de un solo neuroblasto; mas esto no implicaría el concepto neuronal, ya que en el curso de su desarrollo las neurofibrillas se anastomosan y la individualidad celular se desvanece.

Choca mucho, cuando se examinan las láminas anejas al trabajo de Besta, un singular contraste entre la opinión sostenida en el texto y los hechos anatómicos representados. La inmensa mayoría de las células copiadas se muestran independientes, como en los preparados de Golgi, hecho harto significativo que debió hacer reflexionar al autor. Y en cuanto á las pocas anastómosis reproducidas (cadenas de neuronas, células unidas por brazos protoplásmicos, etc.), salta á la vista que no son sino apariencias nacidas de la aproximación y contacto de dendritas independientes que siguen el mismo camino. De donde se infiere que la citada red difusa intercelular representa meramente el plexo complicado resultante de la yustaposición y cruzamiento de las dendritas embrionarias.

De todos modos, fuerza es convenir en que, gracias al empleo de un método selectivo, Besta ha cometido menos equivocaciones que Bethe, Joris, Capobianco y Fragnito. Por indudable tenemos que si antes de afiliarse á la escuela catenarista hubiera empleado aquel sabio en sus pesquisas el método de Golgi ó el del nitrato de plata reducido, habría llegado á conclusiones coincidentes ó poco desviadas de la doctrina monogenética de His. Y en todo caso evitara fácilmente equivocaciones tan deplorables como la de afirmar que, durante las primeras fases de la evolución embrionaria, falta la diferenciación (descubierta por His y confirmada por nosotros, Lenhossek, Retzius, Harrison, etc.), en células epiteliales y neuroblastos, ya que toda la medula constaría exclusivamente de células bipolares semejantes á las que acabamos de reseñar. Por lo demás, Besta ha tenido el mérito de probar, antes que nadie, que el proceder del nitrato de plata reducido puede ser aplicado con provecho al estudio de las más tempranas fases del desarrollo embrionario, gracias á la precoz aparición de las neurofibrillas en los corpúsculos motores y sensitivos.

A decir verdad, nosotros le habíamos precedido ya en este camino; pero los resultados logrados no fueron tan satisfactorios como los suyos, á causa de haber empleado exclusivamente las fórmulas con fijación alcohólica, con

las cuales no pudimos impregnar las neuronas antes del séptimo día de la incubación (1).

En pro de la seductora hipótesis catenaria aboga también G. Pighini (2), fundándose en las revelaciones de un proceder de coloración especial poco selectivo (fijación en sublimado, tratamiento ulterior por el alcohol iodado, morsura en una mezcla de sublimado y molibdato amónico y coloración de los cortes en tionina ó azul de toluidina). Excusado es decir que ratifica una vez más la existencia de los consabidos rosarios celulares, tanto en los nervios como en la substancia gris de la medula espinal del embrión de pollo, rechazando, á ejemplo de Besta, la diferenciación originaria en células epiteliales y neuroblastos. En su sentir, desde las primeras fases de la evolución medular, consta la substancia gris de sartas radiadas de células bipolares extendidas desde el ependimo á la basal periférica y prolongadas á lo largo de las raíces motoras, hasta el espesor mismo de los músculos. Y en corroboración de tal opinión, alega haber sorprendido, por el método del nitrato de plata, en el *mustelus vulgaris* ciertas neuronas fusiformes ó estrelladas, provistas, aparte del núcleo principal ó definitivo, de otros núcleos accesorios destinados á desaparecer. En fin, siguiendo á Besta, opina también que las uniones intercelulares primitivas podrían desaparecer ó restringirse en el curso del desarrollo, aunque sobre esto no se pronuncia abiertamente.

En fin, para acabar la lista de los disidentes, réstanos citar á Oscar Schültze (3), quien ha escogido para abordar el problema neurogénico un objeto especial de estudio: las terminaciones sensitivas periféricas de las larvas de tritón y salamandra. El método empleado consiste en fijar las larvas en la mezcla osmiobicrómica, tiñendo después en masa la piel en una solución alcohólica de hematoxilina. En semejantes preparados reconoce la existencia en el espesor del tejido conectivo subcutáneo de numerosos neuroblastos, de figura en huso ó estrellada, anastomosados por sus cabos y dispuestos en red complicada, de angostas y poligonales mallas; el conjunto forma un verdadero *sicyntium* de protoplasma reticular multinucleado, en cuyo seno se diferenciarán los futuros axones. Según han reconocido varios autores, estos núcleos multiplicaríanse por mitosis.

(1) Con ciertas precauciones hemos logrado después, según se verá en el curso de este trabajo, impregnar también, con la misma fórmula de fijación alcohólica, las neuronas del pollo desde el tercer día de la incubación

(2) *G. Pighini:* Sullo sviluppo delle fibre nervose peripheriche e centrali dei gangli spinali e dei gangli cefacili nell' embryone del pollo. *Riv. sperim. di Freniatria.* Vol. XXX, fasc. 1, 1904.

—Sur l'origine et la formation des cellules nerveuses chez les embryons de sélaciens. *Bibliographie anat.* Fasc. 1, tome XIV, 1904.

(3) *O. Schültze*: Beitrage zur Histogenese des Nervensystems, &. *Arch. f. mikros. Anaf. u. Eutwickl.* Bd. 66, 1905.

—Weiteres zur Entwickelung d. periph. Nerven, &. *Verhandl. der phys. med. Gesellsch. zu. Würzburg.* N. F. Bd. 37, 1905.

La simple inspección de los grabados anejos á la monografía de Schültze basta para presumir en dónde está el error. Estriba éste en que el método empleado, al igual de la hematoxilina ó anilinas básicas, etc., no diferencia el protoplasma perteneciente á las células embrionarias de Schwan del constitutivo del axon; antes bien, tiñe uniformemente ambas cosas, que se

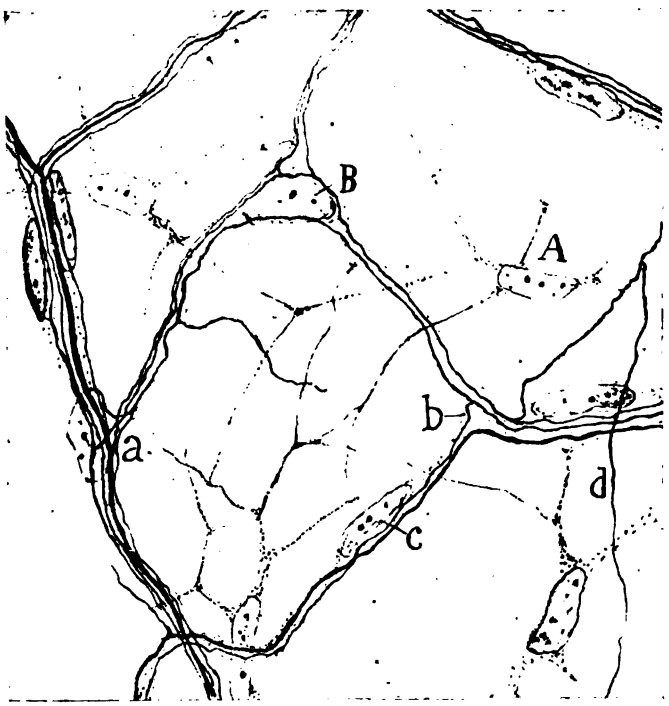


Fig. 1.—Plexo nervioso sensitivo de la cola del renacuajo (método del nitrato de plata reducido): A, célula conectiva; B, corpúsculo de Schwan; a y b, parajes de bifurcación de las fibras nerviosas finas no meduladas.

presentan como continuas y fusionadas. Como consecuencia de tan grave deficiencia técnica, los núcleos de los elementos conectivos ó adventicios parecen enclavados en plena substancia del cilindro-eje primordial, cuando, en realidad, residen por fuera de ella. El mismo Schültze representa en algunas figuras disposiciones que implican tal interpretación, como, por ejemplo: pretendidos neuroblastos fusiformes con núcleo tangencial, y lo que es más significativo, vacuolas angulosas á guisa de espacios interfibrilares, en los puntos donde concurren las expansiones de varios elementos. En reali-

dad, lo que dicho autor estima anastómosis interneuroblásticas no representa otra cosa que parajes de cruce y ramificación de fibras nerviosas finas independientes y rodeadas de una vaina común formada por el protoplasma de corpúsculos conectivos satélites.

Que las cosas pasan realmente de esta suerte nos lo persuade el examen, mediante el proceder del nitrato de plata reducido, de la estructura de los plexos nerviosos subcutáneos de las larvas de rana, así como de los finos plexos intermusculares. La figura 1, reproduce un plexo que, mediante el método de Schültze, no dejaría ver sino brazos protoplásmicos continuos sin diferenciación axónica apreciable, según resulta de la comparación hecha por nosotros entre las preparaciones de la hematoxilina (proceder de dicho sabio) y las del azul de metileno y nitrato de plata. Y, sin embargo, nótese cómo cada trabéculo, de apariencia maciza por los métodos comunes, encierra en realidad varias finísimas ramas nerviosas, que se apartan, ramifican ó reúnen al nivel de los puentes anastomóticos. Estos paquetes de hebras delicadísimas hállanse rodeados por el protoplasma de los corpúsculos de Schwan, los cuales parecen anastomosarse ó ponerse en íntimo contacto por sus cabos adelgazados. Las hebras nerviosas, aisladas y probablemente terminales, carecen de núcleos y protoplasma marginales (d), dividiéndose dicotómicamente. En fin, en algunos parajes se sorprenden expansiones de células conectivas, apoyadas y acaso fusionadas con el protoplasma de corpúsculos de Schwan.

Por lo expuesto se ve que no aceptamos tampoco la interpretación que el ilustre Kölliker da de las redes de Schültze. Según el sabio de Wurzburgo, tales redes no constituyen un hecho primitivo ni están compuestas de neuroblastos, sino que son el resultado de fusiones ó anastómosis secundarias ocurridas en fibras nerviosas evolucionadas y llegadas por vía de crecimiento de los centros nerviosos.

Últimamente Kohn (2) ha presentado al *Congreso anatómico de Ginebra* (1905) una breve relación de la histogénesis nerviosa, en la cual, á más de declararse partidario convencido del origen multicelular de los axones, afirma que los neuroblastos periféricos productores de las raíces de la medula espinal emanan del ectodermo, residiendo al principio en los ganglios espinales, con cuyos elementos sensitivos se identifican en forma y otras cualidades. Tales corpúsculos, que designa con el nombre de *neurocytos* (ya empleado por Kupffer), se multiplicarían activamente, y emigrando hacia la periferia, darían lugar á los nervios periféricos.

(1) *Kölliker*: *Zeitschr f. wissensch. Zool.* Bd 82, 1905.
(2) *A. Kohn*: Ueber die Entwickelung der peripheren Nervensystems. *Verhandl. d. Anat. Gesellschaft*, *19*. Vers. 1905.

He aquí las teorías defendidas por los principales adversarios de la doctrina de His. Excusado es decir que para sustentarlas ha sido necesario arrojar antes por la borda todas las observaciones precisas, debidas al célebre embriólogo de Leipzig, y, además, retrocediendo en la técnica más de treinta años, descartar sistemáticamente las maravillosas, precisas y concluyentes revelaciones del cromato de plata.

Pero la refutación de la teoría catenaria no estriba únicamente en los resultados de los métodos de coloración selectiva del protoplasma nervioso. No olvidemos que el ilustre His, fundador de la doctrina neurogenista ó de la continuidad, se sirvió exclusivamente de los procederes comunes (1). Bien es verdad que, por compensación de la pobreza de los recursos analíticos empleados, el embriólogo de Leipzig estaba dotado de un espíritu crítico y de un talento de observación poco comunes. En toda su copiosa y fecunda labor acerca del desarrollo de la medula, del bulbo, del cerebro, abundan ya las observaciones y hechos absolutamente inconciliables con el error poligenista. Añadamos aún que, siguiendo las huellas del maestro y sirviéndose de técnicas análogas, llegaron á los mismos resultados Harrison, Gurwitsch, Neal, Kear, Lugaro y Kölliker.

Harrison (2), que ha confirmado en los embriones de salmón y de otros vertebrados casi todos los descubrimientos de His, nos presenta el neuroblasto como absolutamente independiente y provisto de una expansión despojada de núcleos que, después de atravesar la basal exterior de la medula, corre libremente por el tejido mesodérmico, por el cual recibirá ulteriormente los corpúsculos adventicios ó formadores de la vaina de Schwan. Este autor figura también el cabo del axon en vías de crecimiento, presentándolo ensanchado y redondo á guisa de punta de sonda, como ya lo figuró Stroebe en las fibras adultas en vías de regeneración. Semejante ensanchamiento correspondería, según él, á nuestro cono de crecimiento, sólo que, en vez de ofrecer apéndices divergentes, afectaría superficie lisa. Sobre el origen de la neuroglia, la formación de la vaina de Schwan y mielina, el desarrollo de los ganglios, etc., las conclusiones de este autor no discrepan esencialmente de lo sostenido por His, nosotros y Lenhossek.

Por su parte Gurwitsch (3) publicó una curiosa observación, singularmente comprometedora para la teoría catenaria. Examinando el nervio is-

(1) Véanse sus numerosos trabajos y particularmente su artículo de síntesis: Histogenese u. Zusammenhang der Nervenelmente *Arch. f. Anat. u. Physiol. Anat. Abtheil*, 1890.

(2) *R. G. Harrison*: Neue Versuche uber die Entwickelung der peripherischen Nerven dez Wirbelthiere. *Sitzungsber. d. Niederrhein. Ges. Natuz. u. Heilk. zu Bonn*. 1904.

(3) *Gurwitsch:* Die Histogenese der Schwannschen Scheide. *Arch. f. Anat.* 1900.

quiático del embrión de vaca, advirtió que en sus más tempranas fases sólo contiene un haz de cilindros-ejes desnudos, absolutamente libres de núcleos y de células de Schwan. Sólo ulteriormente, por una suerte de inmigración, penetrarían entre los axones corpúsculos adventicios destinados á formar el aparato protector de los tubos medulados. Por lo demás, observaciones parecidas efectuaron ya hace tiempo His, Kölliker y otros.

Trabajando Neal (1) con los mismos inciertos procederes, tan caros á los poligenistas, sorprendió en los embriones del *Squalus Acanthiae* la formación de neuroblastos monocelulares, los cuales, emigrando hacia el lado ventral, adquieren la forma típica de pera y emiten el axon formador de la raíz anterior. Esta expansión prodúcese con independencia de toda cadena celular. Los núcleos, tardíamente aparecidos en los nervios, no participan ni poco ni mucho en la formación de los cilindros-ejes, que representan, según demostraron hace tiempo Kupffer, His y Kölliker, mera prolongación de los neuroblastos.

Parecida doctrina proclama Graham Kerr (2) como fruto de sus observaciones en el *Lepidosiren paradoxa*, animal en que resulta fácil seguir, durante las primeras fases evolutivas, las raíces anteriores desde la medula al miotomo. Durante su largo trayecto constan dichas raíces de axones desnudos sin relación de continuidad con las células de Schwan, las cuales proceden del mesodermo é invaden tardíamente los cordones nerviosos.

En diversos lugares de sus folletos, proclama asimismo Lugaro (3) la legitimidad de la concepción de His, combatiendo la teoría de la discontinuidad, que achaca á errores de interpretación. En su sentir, probada la formación continua, sin cadenas ni núcleos, de las vías centrales embrionarias, resulta muy natural la producción por igual mecanismo de los nervios periféricos.

En fin, este mismo año ha aparecido un artículo póstumo del insigne Kölliker (4) donde, apoyada sobre nuevas y concluyentes observaciones, se defiende una vez más la concepción unitarista de las fibras nerviosas.

Comienza Kölliker en este trabajo por recordar todos los hechos positivos irrebatibles allegados por él, así como por His, nosotros, Lenhossek, Retzius, Harrison, etc., sobre la génesis unicelular de los axones embrionarios; insiste sobre la observación mil veces confirmada de que todas las vías nerviosas centrales (cordones de la substancia blanca medular, manojos cen-

(1) *H. V. Neal:* The development of the ventral nerves of Selachii. I. Spinal ventral nerves in Mark. *Anniversazy vol.* Art. 15, 1903.

(2) *Graham Kerr:* On some points in the early Development of motor nerve trunks and myotomes in *Lepidosiren paradoxa. Transactions of the Royal Society of Edimburgh.* Vol. 41, núm. 7, 1904.

(3) *Lugaro: Riv. di patol. ner. e. msntale*, 1904.

(4) *A. Kölliker:* Die Entwickelung der Elemente der Nervensystems. *Zeitschr. f wissenschaftiche Zoologie.* Bd. 82, 1905.

trales de los nervios sensitivos, radiaciones talamo-cerebrales, etc.), carecen de núcleos y corpúsculos de Schwan, produciéndose por mero estiramiento de los cilindro-ejes, y, en fin, completa su trabajo con la exposición de algunas observaciones relativas á la formación de las terminaciones sensitivas y motrices en las larvas de anfibio, de las cuales deduce que las pretendidas redes originarias periféricas de Schültze son fenómenos secundarios accidentales, debidos á la fusión de ramas nerviosas primitivamente libres. Por lo demás, Kölliker expone algunas dudas sobre el origen de las células de Schwan, de los nervios y corpúsculos capsulares de las neuronas sensitivas, inclinándose á la opinión de una procedencia ectodérmica, por lo menos en lo referente á los elementos intercalares de los nervios y ganglios centrípetos. Más adelante veremos que semejante concesión á los poligenistas, ya hecha por Harrison y otros, es á todas luces excesiva y poco justificada (1).

## II

Por la reseña histórica precedente habrá podido presumir el lector cuál es nuestra posición en el empeñado debate sobre la génesis de los nervios. Para nosotros jamás hubo la menor duda sobre el particular. Habiendo emprendido nuestras investigaciones hace muchos años con un método de resultados terminantes (el de Golgi), nos fué dable comprobar los descubrimientos del ilustre His, los cuales, por estar basados en el empleo de los métodos comunes (cuyos resultados distan mucho de ser absolutamente convincentes), habían suscitado no pocas dudas. (2)

Ulteriormente, las investigaciones confirmatorias y escrupulosas de Len-

(1) Durante la impresión de esta Memoria ha salido á luz un trabajo de von Lenhossek, en el cual, declarándose una vez más partidario convencido de la doctrina de His, discute el origen de las células de Schwan, que llama *Lemmoblastos*. En sentir de este sabio, del mismo modo que en los centros nerviosos se desarrollan á expensas del ectodermo dos especies de corpúsculos de muy diversa jerarquía, las neuronas y la neuroglia, también los dos factores principales de que los tubos perifericos constan, el axon y el corpúsculo de Schwan ó de revestimiento, saldrían de la misma estirpe. Después de hacer constar, contra las aseveraciones de Kohn, que la procedencia ectodérmica de los lemmoblastos nada tiene que ver con el mecanismo de formación de los axones, menciona algunas observaciones recaídas en un embrión humano de siete milímetros y absolutamente inconciliables con la teoría catenaria. Nota, por ejemplo, que el nervio gloso-faríngeo carece por completo de núcleos durante las primeras fases de su formación, ocurriendo lo mismo con muchos nervios motrices y sensitivos. La infiltración de los haces nerviosos mediante lemmoblastos emigradores sobrevendría mucho después. (Véase *M. v. Lenhossek*: Zur Frage nach der Entwickelung der peripherischen Nervenfasern. *Anat. Anzeiger*. números 11-12, Marzo 1906 Bd. 28.

(2) *Cajal. Anat. Anz.*, 1890. Véase también: Textura del sistema nervioso del hombre y vertebrados. Tom. I, 1899, pág. 508.

hossek (1); Retzius (2), Harrison (3), Neal, Kerr, etc., fortalecieron aún más nuestras convicciones, disipándose, en fin, hasta la menor sombra de duda cuando, con ocasión de nuestros recientes estudios sobre la regeneración de los nervios, logramos sorprender, en preparaciones absolutamente irreprochables, el fenómeno del crecimiento continuo del cabo central de los axones interrumpidos y la maza ó botón terminal de las fibras jóvenes errantes (4).

Para nosotros, pues, el pleito de la neurogénesis está fallado sin apelación desde hace muchos años, y huelga toda tentativa de revisión. Pero nuestra convicción, en la cual nos acompañan eximios neurólogos, no es compartida á la hora actual por todos los sabios ni acaso por la mayoría de ellos. En tal situación del ambiente moral, cuando, según es notorio, el error poligenista es tan general y contagioso, que amenaza ahogar por mucho tiempo á la verdad, retrasando quizá en algunos decenios la marcha del progreso científico, estimamos deber inexcusable, de cuantos serena é independientemente han estudiado la cuestión, el aportar al litigio todos los datos posibles, puntualizando hasta la prolijidad los hechos de observación y razones en que fundan sus convicciones. Tal es, en suma, la justificación del presente trabajo.

## INDICACIONES TÉCNICAS

En las presentes investigaciones nos hemos servido preferentemente de embriones de pollo y de paloma. Por lo que toca á los mamíferos, no hemos podido procurarnos todo el material necesario. En general, los embriones de conejo y gato, utilizados al efecto, hallábanse harto adelantados y eran más propios al estudio de la anatomía fundamental de los focos y vías nerviosas de la medula y bulbo, que al análisis histogénico.

Aparte los métodos comunes y el de Golgi, hemos empleado de preferencia el proceder del nitrato de plata reducido, utilizado ya en esta clase de investigaciones por nosotros, y recientemente por Besta y otros sabios.

Según ha hecho notar dicho autor, la fórmula primera (fijación directa en nitrato de plata) tiñe muy precozmente la medula espinal embrionaria. Desde el tercer día de la incubación, y á veces antes, coloréanse ya casi constantemente los focos motores y las vías sensitivas. El depósito metálico

(1) *V. Lenhossek:* Zur Kenntniss des ersten Enstehung der Nervenzellen und Nervenfasern bei Vogelembryo *Verhandl. d. X. int. med. Kongrèss.* Berlin, 1890.

(2) *Retzius:* Qur Kenntniss des ersten Entwickelung des Ruckermarks von Anguis fragilis *Biol Unter.* N. F. Bol. 8, 1898

(3) *Hanison:* Ueber die Histogenese des peripherer Nervensystems bei *Salmo salaz. Arch. f. mikros. Anal.* Bd. 57, 1901.

(4) *Cajal:* Mecanismo de la regeneración de los nervios. *Trab. del Lab. de Inv. biol.* fasc. 3. Tom. IV, 1905.

se fija electivamente sobre las neurofibrillas del soma y axon de las neuronas centrífugas, circunstancia feliz que permite abordar con relativa comodidad el problema de la aparición y metamorfosis de los neuroblastos y de la marcha y crecimiento de los axones motores y sensitivos.

Nuestros recientes ensayos con el citado proceder nos han convencido de que, no sólo la fórmula primera, sino también la segunda (fijación previa en alcohol durante veinticuatro horas), permite obtener excelentes impregnaciones. Actualmente nosotros preferimos esta última, á causa del mayor contraste que da á lo coloreado, suministrando al mismo tiempo una excelente impregnación de la cromatina nuclear, comparable á la que se lograría con la vesubina ó una anilina básica cualquiera. Añadamos que la reacción penetra más profundamente en las piezas, hasta el punto de conseguirse corrientemente, en embriones del quinto al séptimo día, series completas de cortes enérgicamente teñidos del bulbo y región cefálica. A veces recurrimos también, aunque no es indispensable, á una coloración nuclear complementaria por la tionina (Cajal) ó safranina (Veralti). El virado en el baño de oro resulta superfluo.

A fin de interpretar rectamente las preparaciones de este método, es preciso recordar qué es lo que tiñe. Declaremos, desde luego, que el depósito metálico recae exclusivamente en los corpúsculos y fibras nerviosas, respetando en absoluto los elementos neuróglicos y epiteliales, así como todos los corpúsculos no nerviosos. Tampoco impregna la totalidad de las neuronas embrionarias, sino exclusivamente aquellas cuyo retículo ha alcanzado cierto grado de madurez, es decir, cierta composición química en cuya virtud es atraído el nitrato de plata. Semejante estado de madurez surge simultáneamente en las neuronas motrices y sensitivas del embrión de pollo (células de los ganglios y corpúsculos motores del bulbo y medula espinal) desde el tercer día de la incubación; los axones se coloran algunas horas antes. Desde el cuarto día en adelante, la coloración se extiende á un corto número de corpúsculos asociativos grandes; en fin, todavía, durante el quince ó diez y seis día, la mayoría de las pequeñas neuronas funiculares permanece incolora ó muestra apenas señales de impregnación.

Conviene tener presente que, aun cuando el teñido neurofibrilar del axon y soma se logra coetáneamente, la coloración de aquél es siempre más fácil que la del cuerpo celular y dendritas. No incurriremos, pues, en el error de suponer que tal cual vía nerviosa está por desarrollar porque no aparezcan coloreadas sus células de origen.

Por ejemplo: en la medula espinal embrionaria, es frecuente ver teñidos sistemas endógenos (comisurales, funiculares homolaterales, etc.), brotados de corpúsculos funiculares que no atraen aun el nitrato argéntico. De todos modos, y aun cuando el soma y las dendritas se presenten bien coloreados,

siempre el axon exhibirá tono más obscuro y superior condensación neurofibrilar que las expansiones protoplásmicas.

El principal objeto de este trabajo es el examen del origen y modo de formación de los axones de los nervios sensitivos, sensoriales y motores. Sin embargo, consagraremos también alguna atención al estudio de la evolución morfológica de las células de origen y á la de las neuronas de asociación.

Distinguiremos, pues, estas cinco secciones: 1.ª, origen y formación de los nervios motores; 2.ª, origen y formación de los nervios sensitivos; 3.ª, origen y formación de los nervios sensoriales; 4.ª, evolución de las células y vías de asociación; 5.ª, origen de los neuroblastos y nervios simpáticos.

## I.—ORIGEN Y FORMACIÓN DE LOS NERVIOS MOTORES

**Medula espinal.**—Según demostró His, y confirmamos nosotros, von Lenhossek y Retzius, etc., las células indiferentes ó germinales se transforman en neuroblastos desde el segundo día de la incubación en el embrión de pollo. En los preparados de Golgi, tales elementos, coloreables desde el tercer día, afectan forma de pera, presentando un cabo grueso dirigido hacia el ependimo, núcleo voluminoso rodeado de escasa cantidad de protoplasma, y, en fin, un apéndice cónico, recio, más ó menos largo, dirigido hacia afuera y adelante y guarnecido en su punta libre, según descubrimos nosotros, de un abultamiento ó escrecencia terminal erizada de espinas (*el cono de crecimiento*). Durante esta época (tercer día de la incubación) las dendritas faltan en casi todas las neuronas: solamente en algún neuroblasto funicular ó comisural situado muy posteriormente adviértese algún apéndice interno que presta al corpúsculo figura bipolar. Acaso este apéndice sea accidental, según piensan Lenhossek y Retzius, y esté destinado á desaparecer ulteriormente.

Al aproximarse el cuarto día, pueden distinguirse ya en los preparados del cromato de plata tres especies de neuroblastos: gruesos ó anteriores, situados en el acúmulo gris ventral, cuyo axon emerge de la medula para formar la raíz anterior; comisurales, situados por detrás de los precedentes, á lo largo de toda la faja fibrilar dorso-ventral, y cuyo cilindro-eje, marchando muy superficial, ingresa en la comisura anterior rudimentaria, ó termina en conos de crecimiento antes de llegar al rafe ó en sus inmediaciones; en fin, neuroblastos funiculares, pocos en número, residentes, por lo común, en plano más interno que los precedentes, y cuyo axon ostenta un cono de crecimiento más ó menos apartado de la célula de origen y dirigido hacia distintas áreas de aquella región marginal, donde surgirá más adelante el cor-

dón antero-lateral. Por este tiempo, es decir, antes de comenzar el cuarto día, destacan las primeras genuinas dendritas en los neuroblastos motores, bajo la forma de espinas colaterales cortas, brotadas de la porción inicial ó cono

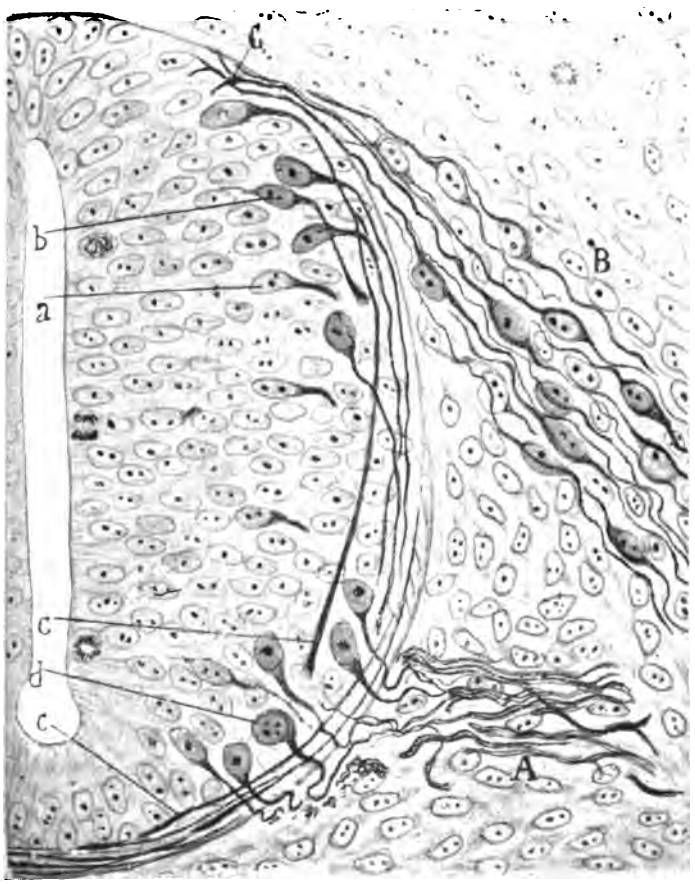


Fig. 2. - Corte de la porción lumbar de la medula espinal del pollo á las setenta y seis horas de la incubación (método del nitrato de plata reducido, fijación en alcohol): A, raíz anterior; B, ganglio raquídeo; C, bifurcación de la raíz posterior; a, neuroblastos de asociación rudimentarios; b, neuroblasto comisural bipolar provisto de cono de crecimiento; c, conos de crecimiento comisurales; d, neuronas motrices.

de origen del cilindro-eje. En las demás neuronas, dichos apéndices prodúcense más tardíamente (desde el cuarto día de la incubación en adelante). Hasta aquí las enseñanzas clarísimas del cromato de plata (proceder de la

doble y triple impregnación), el cual, ocioso es decirlo, revela la perfecta individualidad de los neuroblastos, su continuidad con los axones radiculares, sin la menor señal de esas cadenas celulares tan caras á Fragnito, Besta, Joris y otros.

Veamos ahora si tales hechos se confirman en los preparados del nitrato de plata reducido. En la figura 2 mostramos un corte de medula espinal del embrión de pollo (tercer día de la incubación), impregnada por dicho proceder (previa fijación alcohólica). Como podrá observar el lector, la inmensa mayoría de las células nerviosas y todas las epiteliales se presentan incoloras, salvo el núcleo, que exhibe uno, dos ó más nucleolos intensamente impregnados. En período de madurez, es decir, con aptitud para atraer el depósito metálico, únicamente se encuentran hacia adelante los neuroblastos motores, y por detrás y lateralmente algunos elementos comisurales.

Los neuroblastos motores poseen un protoplasma pálido, acumulado exclusivamente en el polo periférico, punto de arranque del axon. Por el lado interno, la capa protoplásmica es tan delgada y transparente, que es imposible discernir en ella rastro de estructura. En cambio, aunque con dificultad, apréciase en el protoplasma externo una red tupida neurofibrilar, cuyos hilos longitudinales se condensan para formar la citada expansión. El núcleo, más voluminoso que en los demás elementos, exhibe un recio nucleolo (rara vez dos ó más), constituído por un agregado de esférulas no siempre bien separables entre sí, á causa de lo próximas que yacen (fig. 2, d).

En cuanto á la expansión, dirígese resueltamente hacia afuera, se adelgaza sucesivamente, cruza luego una delgada capa de axones comisurales, y después de barrenar la basal perimedular, circula libremente por el tejido mesodérmico, para engendrar la raíz anterior. Muy rara vez se descubre la punta de una de estas radiculares, ni, por tanto, la maza de crecimiento, á causa, sin duda, de lo precoz de su formación y de su rápida emigración hacia la periferia. Seguramente, la mayoría de los axones abandonó la medula antes del tercer día de la incubación, cuando todavía no habían llegado á su madurez tintórea los neuroblastos motores (fig. 2, A).

Sin embargo, en algún caso hemos reconocido axones atrasados acabados en plena raíz por ligera intumescencia, comparable á una maza de crecimiento. Menos á menudo se halla algún axon detenido detrás de la basal medular.

Consignemos, desde luego, un hecho importante, singularmente comprometedor para la teoría catenaria. Durante todo su itinerario hasta la periferia, los axones motrices carecen de núcleos y son absolutamente continuos, sin que por ninguna parte nos presenten restos de una organización segmentaria. Y este hecho preséntase con una claridad al abrigo de toda posible objeción, toda vez que los axones aparecen enérgicamente impregnados en

café transparente, destacando admirablemente del fondo general amarillento y apareciendo perfectamente deslindados de los corpúsculos mesodérmicos. (Fig. 2, A.)

Se objetará acaso por los poligenistas que las cadenas celulares corresponden á una fase anterior, por ejemplo, al segundo día de la incubación en el pollo, y que la apariencia de continuidad é independencia se debe á que no se colorea el protoplasma indiferenciado de dichas cadenas, dentro del cual se alojan los hacecillos de cilindros-ejes ó axones sueltos.

Para contestar á estos posibles reparos, hemos practicado diversas tentativas de impregnación en el embrión de pollo desde el segundo día de la incubación, y el resultado ha sido lograr en algunos casos la coloración bastante enérgica de las radiculares anteriores, así como de los corpúsculos conectivos que las rodean. En la figura 3 mostramos una sección transversal de dichas radiculares, ejecutada en un embrión de la cincuenta y ocho hora de la incubación. Los hacecillos constitutivos de la raíz son delgados, escasos en número, y aparecen infiltrados por los huecos ó vacuolas que separan las células conectivas. Como se ve en c, en torno de cada axon no existe corteza protoplásmica ni cadena celular ninguna, haciendo la impresión de circular libremente por el líquido intercorpuscular. Notemos, además, que los elementos mesodérmicos vecinos no han experimentado ninguna variación, mostrándose poligonales, fusiformes ó estrellados, y sin la menor tendencia á constituir forros ó revestimientos para los finos hacecillos nerviosos. En fin, en los cortes susodichos revélase claramente un hecho muy expresivo y capaz de esclarecer el mecanismo del crecimiento de las raíces, á saber: que precisamente, con simultaneidad á la diferenciación de los neuroblastos motores, la región mesodérmica situada entre la notocorda y la región de los ganglios sensitivos, exhibe infinidad de espacios ó vacuolas intercelulares llenos de un líquido transparente, vacuolas al través de las cuales emigran fácilmente los axones, en virtud de un proceso de crecimiento continuo. (Fig. 3, b.)

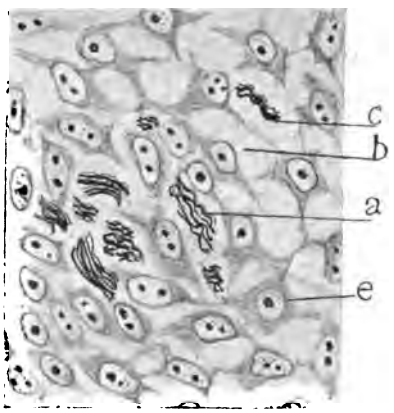


Fig. 3.—Corte transversal de una raíz anterior en el embrión de pollo de las cincuenta y ocho horas de la incubación (proceder del nitrato de plata reducido): a, haz de axones desnudos; b, huecos intercelulares; c, axones circulando por un hueco mesodérmico; e, corpúsculo conectivo.

Los cortes transversales y longitudinales del embrión de pollo de las

cincuenta y seis á sesenta horas de la incubación, coloreados por los métodos comunes (hematoxilina y eosina, etc.), no presentan tampoco—digan lo que quieran los poligenistas—las famosas cadenas celulares, sino la misma imagen, naturalmente más vaga é incierta, que los preparados por impregnación. Según se aprecia en la figura 4, a, de la medula emanan ciertos tractos pálidos, estriados á lo largo, dentro de los cuales no es posible encontrar núcleo ninguno. Las apariencias de series celulares ó cadenas, si alguna vez se

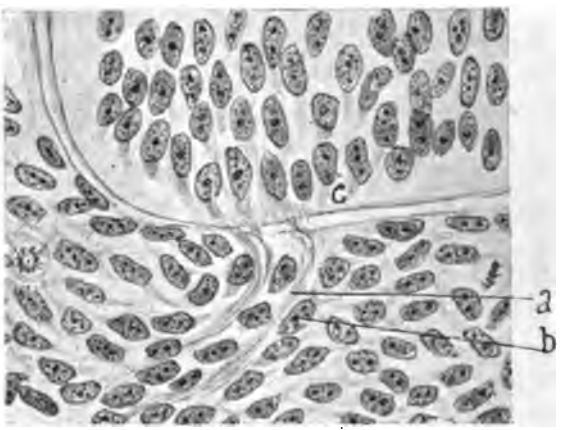


Fig. 4.—Raíz anterior del embrión de pollo á las sesenta horas de la incubación (coloración mediante la hematoxilina y la eosina, fijación en alcohol): a, tractos pálidos emanados de la medula y formados por axones desnudos; b, núcleos conectivos libres; c, periferia de la medula espinal con algunos neuroblastos motores.

ofrecen, corresponden á los intervalos de los hacecillos nerviosos y no tienen que ver nada con el proceso de formación de éstos. Tampoco es dable sorprender la emigración de neuroblastos medulares supuesta por Bethe.

Los cortes longitudinales de las radiculares del tercer día de la incubación (impregnación argéntica) son también muy expresivos (fig. 2, a). Aparte los hechos anteriores, repárese cómo los axones trazan una gran revuelta en cuanto cruzan la basal, constituyendo después haces apretados plexiformes, que á menudo serpentean para acomodarse á los contornos de las células conectivas, sin llevar consigo ningún cortejo corpuscular. Los poquísimos elementos intercalados en las raíces yacen, según dejamos dicho, entre los manojos, y su presencia se explica sencillamente por el proceso del crecimiento y emigracion de las raíces, las cuales se ven obligadas á fraguarse un camino por entre los corpúsculos mesodérmicos.

En la figura 5 mostramos un corte transversal de la raíz anterior del embrión del cuarto día. Los haces radiculares contienen ahora infinidad de axones, separados por espacios plasmáticos, resto de los túneles preexistentes de la región mesodérmica invadida por las raíces. Unos pocos núcleos, al parecer conectivos, han penetrado entre los manojos nerviosos; pero sin contraer con ellos ninguna relación íntima. Sólo alrededor de cada raíz se nota cierto apretamiento de los corpúsculos conectivos y tendencia á la

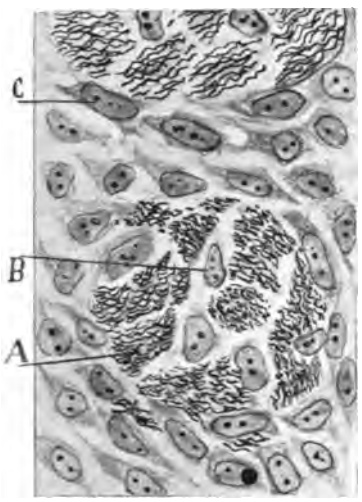


Fig. 5.—Corte transversal de la raíz anterior (embrión de pollo del cuarto día); A, haces de axones; B, corpúsculos intercalares desorientados; C, corpúsculos conectivos indiferenciados del contorno de las raíces.

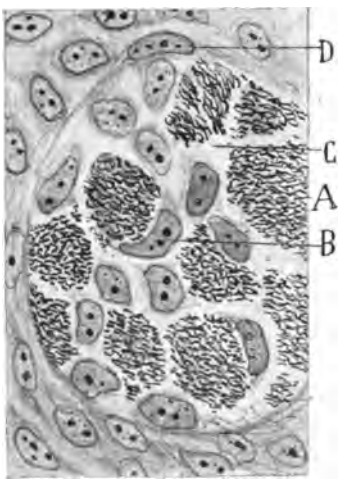


Fig. 6.—La misma raíz, tomada en un embrión del quinto día de la incubación: A, haces de axones desnudos; B, célula intercalar dispuesta en torno de un haz nervioso; D, corpúsculo marginal conectivo.

orientación concéntrica de los más inmediatos al nervio; mas no hay señales todavía de construcción de neurilema ni de formacion de núcleos de Schwan.

Hay que llegar al quinto día de la incubación para advertir indicios de que la indiferencia de las células mesodérmicas, con relación á las radiculares, va á trocarse en un proceso de colaboración activa (fig. 6, B).

En efecto: los núcleos intercalados se multiplican y aplican íntimamente á los hacecillos y los elementos periradiculares se aplastan, constituyendo un rudimento de membrana protectriz. En los siguientes días, el número de núcleos intraradiculares aumenta aún más, por lo menos en la inmediación de la medula, pero ninguno de ellos penetra todavía en los haces; de

suerte que si por un lado crece el caudal de elementos adventicios, por otro se acrecienta el contingente de los axones recién llegados de la medula.

Es curioso notar que, á cierta distancia de la *pía-máter*, el número de núcleos intercalares suele ser mucho menor, según tendremos ocasión de notar al estudiar los nervios craneales.

En fin, el examen imparcial de la marcha de las radiculares á través del mesodermo durante los días segundo, tercero y cuarto de la incubación, su-

Fig. 7.—Curso y divisiones de una raíz medular, tomada de un embrión de pollo de tres días y medio: A, raíz cerca de la medula; a, divisiones de los axones; b, maza de crecimiento fusiforme; c, ramas terminales desprovistas de núcleo marginal.

giere la idea de que la trama conectiva es pasivamente barrenada por los axones nerviosos, sin tener con ellos sino las fortuitas relaciones de vecindad y contacto resultantes de las violencias mecánicas del acto invasor.

Durante todas estas evoluciones, las fibras nerviosas son finísimas, engendrando paquetes, dentro de los cuales no es posible sorprender restos de ningún elemento ni de ninguna materia indiferenciada. Esta excepcional sutileza de los axones embrionarios, junto con su reunión en hacecillos apre-

tados, ha contribuído no poco al error de los poligenistas, quienes, habiendo trabajado con métodos aselectivos, han podido muy bien tomar equivocadamente la vaga estriación de los haces compactos (única cosa visible en los preparados ordinarios) como prueba de una diferenciación en el seno de cordones protoplásmicos macizos.

La misma independencia de todo elemento adventicio se observa en las porciones más periféricas de la raíz, cerca de sus terminaciones. Perseguida ésta hacia adelante, sorpréndese fácilmente su partición en dos gruesos haces, anterior y posterior, de los cuales se desprenden sucesivamente manojitos destinados á los músculos ó al gran simpático. A menudo, no lejos del origen de los citados haces gruesos, encuéntranse fibras bifurcadas, cuyas ramas trazan una curva inicial, sin duda por adaptación á algún corpúsculo mesodérmico.

En la figura 7, correspondiente á un embrión de tres días y medio, aprécianse varias de tales bifurcaciones, que pueden repetirse varias veces en un solo axon. Repárese que tampoco aquí, ni en los tallos ni en las ramas, existen descontinuidades, ni la menor señal de cadenas celulares.

Durante el cuarto día de la incubación, el número de células motrices que atraen el nitrato de plata aumenta notablemente, marcándose ya con toda evidencia las primeras dendritas. El armazón neurofibrilar, antes particularmente concentrado en el cono de origen del axon, córrese hacia adentro y atrás, constituyendo un macizo ó centro reticular del cual emanan los haces del axon y dendritas. Según se aprecia en la figura 8, c, la mayoría de las expansiones protoplásmicas se dirigen oblicuamente de delante atrás y de fuera adentro, llegando algunas pálidas y finas hasta la proximidad del ependimo. Por esta época abundan todavía los corpúsculos en fase neuroblástica, despojados de expansión radial interna (fig. 8, b), particularmente en el territorio del asta posterior y vecindad de la radicular. De todos modos, los corpúsculos motores se presentan muy embrionarios, aun exhibiendo, en su mayoría, dos expansiones, anterior ó axon y postero-interna ó prolongación protoplásmica radial. A esta fase corresponden indudablemente los elementos bipolares bien descritos y dibujados por Besta en la medula embrionaria impregnada por el nitrato de plata; la equivocación de este autor consiste solamente en dar por primitivos tipos morfológicos relativamente evolucionados y alejados de la fase neuroblástica. Con lo cual no pretendemos negar que, en algún caso particular, existan neuroblastos muy tempranos provistos de apéndice radial, según mostramos nosotros hace tiempo en preparaciones del método de Golgi.

Harto más próximas al tipo multipolar definitivo se muestran las neuronas motrices del quinto día, según mostramos en las figuras 9 y 10. El protoplasma perinuclear ha aumentado, surgiendo dendritas que marchan en to-

das direcciones, aunque dominando todavía las orientadas en sentido antero-posterior. Entre ellas sobresalen, sin duda, las postero-externas, las cuales, cruzando reunidas en haces el espesor del cordón antero-lateral, se terminan

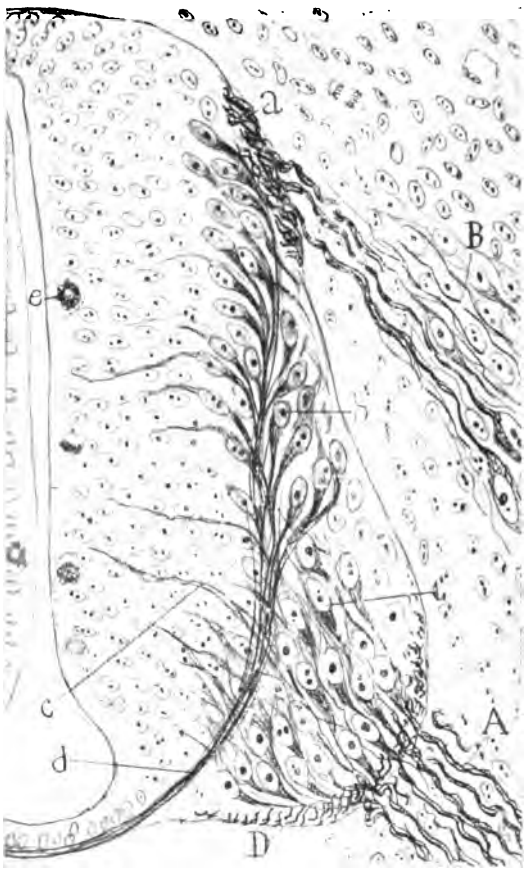


Fig. 8.—Corte de la médula espinal del embrión de pollo del cuarto día de la incubación: A, raíz anterior; B, ganglio raquídeo; C, neuronas motrices; D, rudimento del cordón anterior; a, rudimento del cordón posterior; b, neuroblastos comisurales; c, dendritas internas de las neuronas motrices; d, comisura anterior; e, células en fase mitósica.

en su espesor, llegando las más largas hasta cerca de la basal exterior. Las dendritas anteriores, destinadas al cordón anterior y comisura ventral, y las postero-internas, consignadas á la substancia gris central, son menos numerosas y menos prolongadas. En cuanto á los axones, pueden brotar de cual-

quier lado de la célula motriz; sin embargo, parten más á menudo del lado anterior ó externo del cuerpo celular ó de una gruesa dendrita, y después de marchar hacia adelante y de trazar un arco de concavidad externa, reúnense en hacecillos que cruzan la substancia del cordón anterior (fig. 9, a). Seme-

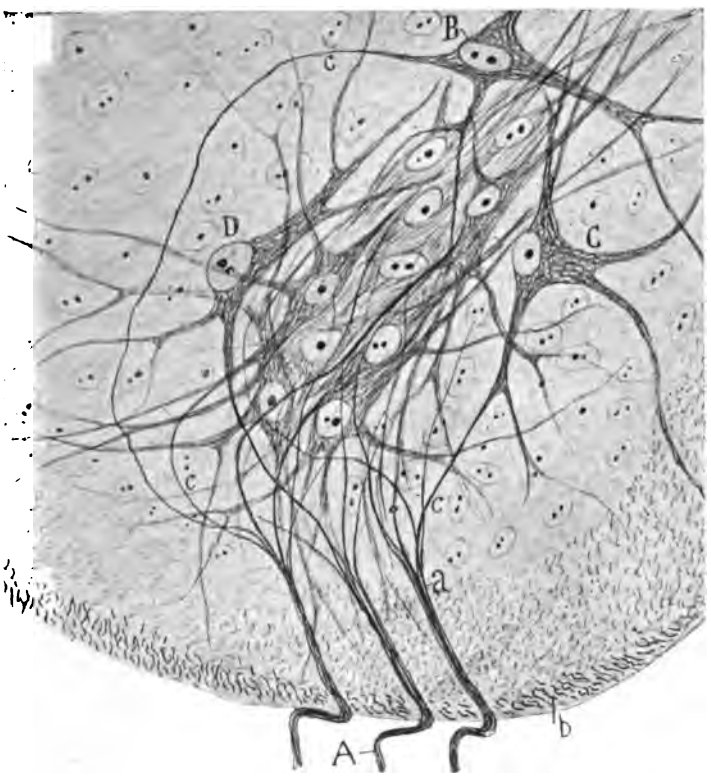


Fig. 9.—Corte del asta anterior de la medula cervical del pollo (embrión del quinto día de la incubación): A, raíz anterior; B y D, neuronas motrices cuyo axon se siguió bien hasta la raíz anterior; a, haces de axones sin núcleos cruzando el cordón anterior; b, vía superficial de este cordón formada de axones gruesos.

jantes hacecillos intramedulares carecen en absoluto de núcleos, según han reconocido muchos autores, y se continúan con las radiculares motrices, ahora más numerosas y dispuestas en robustos manojos.

Un hecho muy interesante, del cual pensamos ocuparnos detenidamente en otro trabajo, se advierte en la figura 10, B, que reproduce un corte transversal de la medula dorsal del pollo, del quinto al sexto día de la incubación. Además del foco motor superficial, común á los mamíferos, existe otro pro-

fundo, formado por elementos de armazón neurofibrilar muy adelantado é intensamente coloreable por la plata. En su mayoría, tales corpúsculos afectan forma en huso y están provistos de recias dendritas, una de las cuales, postero-interna, penetra entre los cuerpos de las células epiteliales, así como de un axon que, marchando primero hacia adelante, se incurva después para cruzar el foco motor principal ó superficial é incorporarse á las radiculares. Particularmente bellos para el estudio son los elementos más externos del citado núcleo profundo, los cuales se presentan completamente aislados y provistos de dendritas facilísimas de perseguir. Inútil es decir que en ellas no se observa la menor traza de los núcleos coloniales de Fragnito.

No todos los elementos motores se diferencian simultáneamente. En el mismo foco superficial se advierte siempre una región, ordinariamente situada hacia afuera y atrás, cuyos corpúsculos sólo muy tardíamente adquieren capacidad de atraer el nitrato de plata. Por lo demás, basta comparar el número de radiculares motrices visibles en los cortes transversales de la medula del tercer día de la incubación con los apreciables en los días siguientes, para cerciorarse de que el proceso de madurez de los corpúsculos motores sobreviene por hornadas ó tandas sucesivas.

Al referir en la sección histórica de este trabajo los resultados logrados en la medula espinal del pollo por el método del nitrato de plata aplicado por Besta, Fragnito y Pighini, hemos consignado que las anastómosis y redes señaladas por estos autores carecen de existencia real, siendo el fruto de una viciosa interpretación de las imágenes. Para evitar tales errores, es preciso darse cuenta cabal de lo que tiñe el método y de las causas de confusión que entraña su propiedad de impregnar simultáneamente la totalidad de las neuronas maduras existentes en un mismo foco. Parécenos que los mencionados sabios italianos no han meditado suficientemente sobre las equivocaciones que pueden cometerse tomando á la letra los aspectos complicadísimos que acarrea la citada propiedad. Las cadenas celulares de Besta, las anastómosis en red de este mismo autor y las neuronas coloniales con núcleos múltiples de Fragnito, se explican sencillamente, teniendo en cuenta estas tres particularidades de la evolución y situación de los neuroblastos, que el nitrato de plata pone en singular evidencia.

**1.** En la mayoría de las neuronas jóvenes, el núcleo es tangencial, casi exterior al cuerpo celular, pareciendo como sobreañadido al trayecto de un grupo ó sistema de neurofibrillas prolongadas con el axon y dendritas. Gracias á la incolorabilidad de la débil corteza de protoplasma perinuclear, resulta que, sin un examen escrupuloso con el objetivo apoch. 1,30, no siempre es cómodo determinar la neurona á que el núcleo enfocado pertenece. (Figura 9, C, D.)

**2.** En sus movimientos de emigración y crecimiento, las neuronas veci-

nas, así como sus dendritas, aprovechan los mismos espacios interepiteliales, aproximándose tanto entre sí, que se hace difícil en ocasiones determinar sus fronteras separatorias. Comunísima es, por ejemplo, la formación de se-

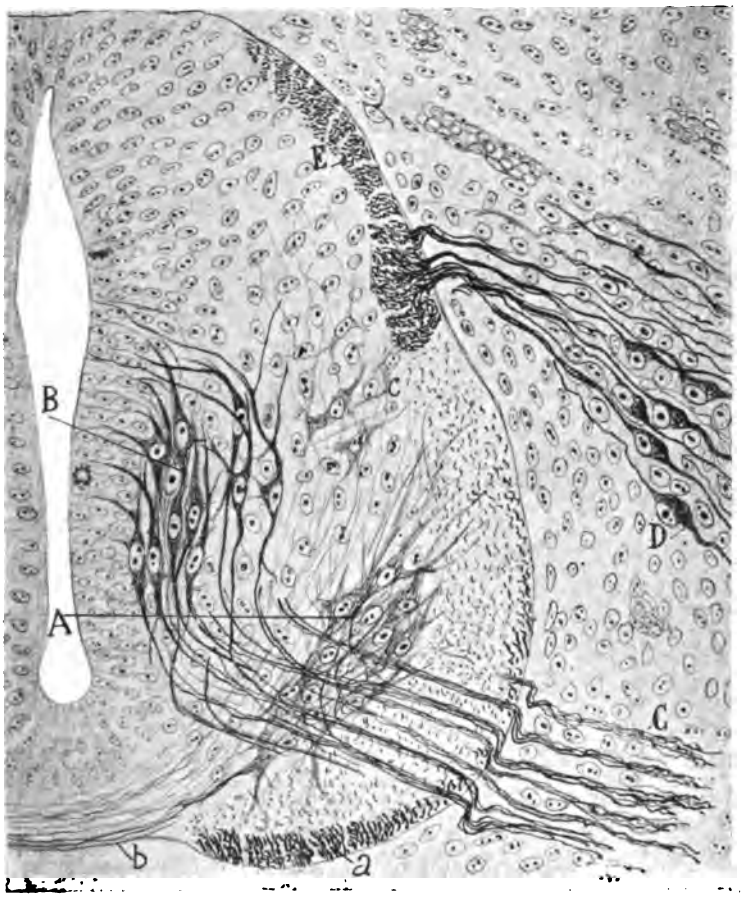


Fig. 10.—Corte de la medula dorsal del pollo, cinco días y medio de comenzada la incubación: A, foco motor ordinario ó superficial; B, núcleo motor profundo; C, raíz anterior; D, ganglio sensitivo; E, vía sensitiva del cordón posterior; a, vía formada de axones gruesos; b, comisura anterior.

ries ó haces de células agrupadas bajo el mismo intersticio, ó la reunión de neuronas en colonias apretadísimas, alojadas en los grandes intervalos que reservan las expansiones radiales del epitelio antero-lateral (fig. 9). Por lo demás, esta proximidad de las neuronas jóvenes, bien explicable por la ausencia de plexos dendríticos intercalares y de nidos nerviosos terminales, milita tam-

bién en contra de la hipótesis de His, para quien el epitelio ó neuro-espongium ofrecería una disposición reticular, por cuyos huecos correría pasivamente el protoplasma neuronal. En realidad, los neuroblastos se desplazan y congregan hacia los parajes de menor resistencia; pero el crecimiento y marcha de sus expansiones no puede explicarse sin invocar otras influencias.

Consecuencia de la susodicha sucesiva acumulación neuronal en los mismos resquicios interepiteliales, es el fenómeno paradójico, sostenido formalmente por Besta, de que los neuroblastos, unidades celulares en un principio, es decir, cuando se hallan poco diferenciados y son pequeños, afecten más tarde apariencia de *sicyntium*, es decir, al surgir las dendritas, para volver nuevamente á recobrar, parcial ó totalmente, su individualidad, en cuanto, desarrollada la neuroglia, se crea una trama intercelular que impide los contactos interneuronales. No menos sorprendente resultaría, desde el punto de vista de la teoría colonial, el que, en todo foco, las células periféricas ó marginales, las cuales disponen de más espacio para extender holgadamente sus expansiones, aparezcan perfectamente independientes. Así, por ejemplo, las neuronas motrices agrupadas que nosotros copiamos en la figura 9 engendrarían una red ó *sicyntium* nervioso, en tanto que las emplazadas en los límites externo é interno (fig. 9, D, C), de la pléyade gozarían de perfecta autonomía. ¿Habrá que insistir sobre lo ilusorio de semejantes diferencias y acerca de las condiciones, puramente mecánicas, productoras de tales apariencias anastomóticas?

Ciertamente, en las preparaciones del método de Golgi jamás se presentan los retenidos aspectos, gracias á la felicísima propiedad que posee el cromato de plata de impregnar, no todas las células de un foco, sino algunas de ellas exclusivamente, de ordinario separadas por neuronas desprovistas de apetencia por el depósito metálico. Mas el proceder del nitrato de plata reducido impregna —no nos cansaremos de insistir en ello—simultáneamente todas las neuronas maduras de un mismo núcleo, por virtud de lo cual, si la neuroglia no se ha desarrollado todavía, según ocurre en el embrión del cuarto al séptimo día, la pléyade celular constituye un plexo complicadísimo, donde somas y dendritas toman á menudo la misma dirección y entran en íntimo contacto.

**3.** Finalmente, empleando, según han hecho Besta y Fragnito, la fórmula primera de impregnación (fijación en nitrato de plata al 1 ó 1 1[2 por 100), ciertas dendritas bastante evolucionadas suelen presentar varicosidades y vacuolas, á cuyo nivel falta ó se enrarece mucho el plexo neurofribrilar. En los preparados previamente fijados con alcohol de 40°, jamás se presentan estas alteraciones que Fragnito y Pegna han tomado equivocadamente por núcleos en vías de reabsorción. Por lo demás, que tales abultamientos no son órganos nucleares, sino alteraciones del protoplasma, basta á persuadirlo

el examen de las figuras dadas por los referidos sabios, figuras en las cuales se buscará en vano la membrana nuclear y las esférulas nucleolares características de todo núcleo efectivo.

**Bulbo raquídeo.**—Como ya probó His, los neuroblastos de este centro se desenvuelven al mismo tiempo que los de la medula espinal, exhibiendo exactamente las mismas propiedades. Mediante el proceder del nitrato de plata, es posible impregnar ya, desde el tercer día de la incubación en el po-

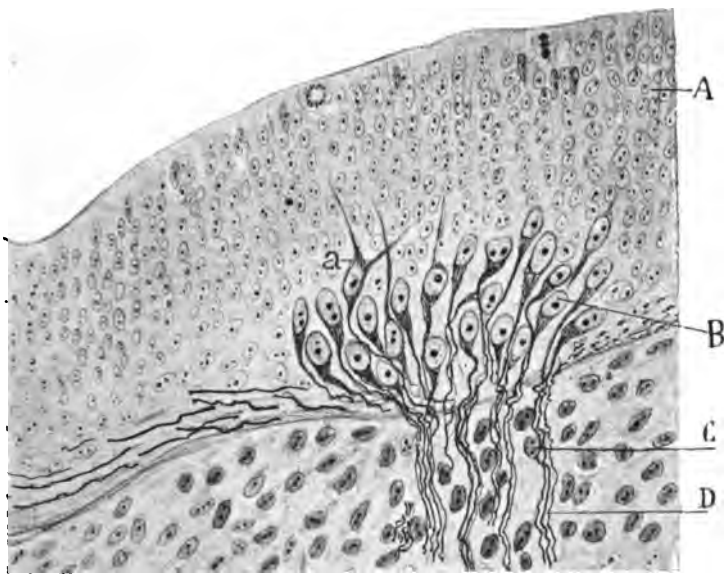


Fig. 11.—Corte transversal de la porción basilar del cerebro medio (embrión de pollo del tercer día): A, zona epitelial con células germinales; B, foco motor ocular común; C, núcleos adventicios; D, axones desnudos; a, célula multipolar.

llo, los focos del hipogloso, masticador, motor ocular común y motor ocular externo y patético; el núcleo del facial y del vago atraen más tardíamente el depósito metálico. Como muestra, ofrecemos en la figura 11, B, un corte del núcleo del motor ocular común. La porción basal del cerebro medio, ancha y delgada, exhibe, no lejos de la línea media y por de ajo del gran macizo epitelial, una pléyade de neuroblastos, en su mayor parte piriformes y desprovistos de dendritas. A semejanza de los corpúsculos medulares congéneres, el protoplasma aparece casi exclusivamente acumulado en el polo de emergencia del axon, donde se descubre una red neurofibrilar bien aparente. Por excepción, en el límite interno del foco obsérvanse algunas pocas células, cuya red neurofibrilar se extiende ya generalmente más arriba del

núcleo, engendrando alguna dendrita ascendente. En cuanto á los axones, dirígense hacia abajo, cruzan la basal (D), y reunidos en hacecillos flexuosos, atraviesan el tejido mesodérmico subyacente. Entre estos manojos, compuestos de hebras finas, residen corpúsculos conectivos pequeños, sin orientación dominante y completamente independientes de los cilindros-ejes. Ocioso es decir que no hay el menor asomo, ni en el foco ni fuera del foco, de las pretendidas cadenas celulares. Lo mismo sucede con los demás núcleos motores craneales, según puede advertirse en la figura 16, A, que representa los núcleos de origen del trigemino, durante el tercer día de la incubación.

Es curioso notar que los focos craneales suelen mostrarse siempre más adelantados que los medulares. Así, mientras durante el tercer día suelen faltar las dendritas en las neuronas de la medula, los corpúsculos congéneres del bulbo y cerebro medio pueden exhibir dos expansiones protoplásmicas (fig. 11, a). De todos modos, aun en los nucleos craneales dominan las células en fase neuroblástica (fig. 11, B.)

**Radiculares motrices en los mamíferos.** — Poseemos cortes seriados del bulbo raquídeo del embrión del conejo de dos centímetros de largo, así como de dos centímetros y medio, en los cuales, aun cuando la evolución de las neuronas motrices y de asociación se halla muy adelantada, cabe estudiar con fruto el mecanismo de formación de los nervios. Pensamos con Lenhossek que los mamíferos se prestan mejor que las aves al examen de la cuestión debatida, á causa de la relativa tardanza con que en estos animales se opera la infiltración de los cordones nerviosos por los lemmoblastos ó elementos de Schwan.

En general, cabe afirmar que los nervios motores, tales como el hipogloso, facial, porción motriz del vago, etc., etc., carecen por completo de núcleos durante todo su trayecto intracentral, los poseen exclusivamente periféricos ó pericordonales durante su itinerario á través de cartílagos y tejido conectivo, y, finalmente, muestran un cierto estado de infiltración nuclear más ó menos avanzada mientras cruzan por los espacios subdurales y aracnoideos de la cavidad craneal. En testimonio de esta aserción, véase en la figura 12, B, un trozo del nervio hipogloso á su paso por el agujero del occipital. A pesar de los muchos hacecillos de que este cordón se compone y del larguísimo trayecto comprendido por el corte, no se sorprende un solo corpúsculo adventicio. Todas las células conectivas yacen periféricas, constituyendo dos ó tres hileras de elementos aplanados emplazados inmediatamente por encima de la masa del cordón. En cambio, durante su tránsito intracraneal se descubren no pocos lemmoblastos, insinuados entre los hacecillos del nervio. Por lo demás, esta acumulación de células adventicias en el espesor del segmento intrameníngeo de los nervios, obsérvase también en los embriones de pollo desde el cuarto día en adelante.

**Plexos motores terminales.**—En los citados embriones de mamífero (embrión de dos centímetros y medio), así como en los de pollo, desde el sexto día de la incubación aparecen en el espesor de los músculos rudimentarios unos plexos nerviosos que tienen notable parecido, examinados con pequeños aumentos, con aquella red de pretendidos neuroblastos descrita por O. Schultze en los nervios sensitivos de la cola de las larvas de urodelo. En

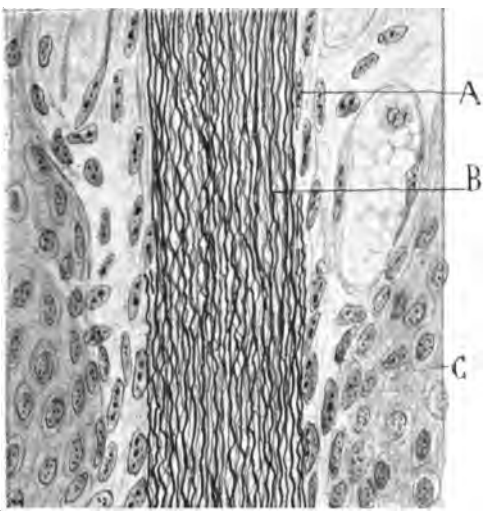


Fig. 12.—Trozo del nervio hipogloso del embrión de conejo de 2,5 centímetros: A, células conectivas del neurilema; B, axones desprovistos de núcleos; C, cartílago de la base del cráneo.

efecto: como en la red de Schültze, revela el tejido muscular, en los preparados comunes, cintas protoplásticas salpicadas de núcleos, las cuales describen mallas en cuyo interior se alojan acúmulos de fibras musculares primitivas seccionadas de través. Mas el examen de los nudos y trabéculos de este aparente retículo neuroblástico en los preparados argénticos revela, con absoluta claridad, que, lejos de ser macizos y homogéneos, están constituídos de manojos de hebras ameduladas finísimas, entornados por las prolongaciones de células de Schwan. Al nivel de los puntos de unión, las fibras nerviosas se dividen complicadamente, y de ciertos parajes del plexo parten hebras sueltas, desprovistas de núcleos que se pierden en el espesor de las masas musculares. Compruébase aquí una vez más el hecho ya consignado más atrás de que los lemmoblastos suelen faltar en los troncos nerviosos, así como en las ramas independientes finales, apareciendo, en cambio, más

abundantes en los finos nerviecitos preterminales, donde acaso representen, en vez de gérmenes de los corpúsculos de Schwan, el rudimento de la vaina laminosa.

## II.—NEUROBLASTOS Y NERVIOS SENSITIVOS

Según demostramos en otro trabajo, el proceder del nitrato de plata reducido presenta del modo más evidente en los ganglios raquídeos embrionarios la bipolaridad originaria de las neuronas sensitivas, descubierta hace muchos años por His y confirmada por nosotros, Lenhossek, Retzius, v. Gehuchten, Cl. Sala, Athias, etc.

El nitrato argéntico colorea los elementos sensitivos del pollo desde el comienzo del tercer día de la incubación, si bien por esta fecha sólo adquieren la impregnación neurofibrilar algunas pocas células, situadas, por lo general, en la región anterior y central de los ganglios raquídeos. Los demás elementos se reconocen por su núcleo voluminoso y por su protoplasma teñido ligeramente en amarillo pardo ó completamente incoloro (fig. 2, B).

Al principio (desde la sesenta á la setenta hora de la incubación) las células sensitivas se presentan francamente bipolares, con un núcleo vesiculoso situado tangencialmente, la expansión recia y periférica y la expansión fina ó central. El armazón neurofibrilar del soma se acumula en un lado de éste; engendra una especie de puente que junta, casi en línea recta, ambas prolongaciones. No es raro sorprender, dentro del foco, el cabo terminal de la expansión interna y aun de la externa, ligeramente espesado (cono de crecimiento). En fin, en los tipos más adelantados adviértese que el citado puente interpolar se enrecia notablemente hacia el origen de la expansión periférica, engendrando una masa reticular densa que llamaremos *acúmulo ó foco protoplásmico.*

En las células más atrasadas acabamos de decir que falta toda selección hacia el nitrato de plata (fig. 14, A). En otras, menos numerosas, sólo las expansiones atraen el depósito metálico, apareciendo el puente interpolar y foco protoplásmico muy débilmente impregnados (fig. 14, B). En fin, en unos pocos elementos sensitivos el teñido se extiende á todo el soma, marcándose con claridad la disposición reticular de las neurofibrillas y el aspecto fasciculado de las expansiones (fig. 14, C).

En los días siguientes (del cuarto al séptimo) se mantendrá esta disposición, aumentando todavía el espesor del foco protoplásmico y puente interpolar. El núcleo continuará marginal y desnudo, al parecer, de protoplasma organizado (fig. 14, c). En fin, desde el séptimo día en adelante, el protoplasma suele aforrar por entero la circunferencia nuclear, iniciándose ya en al

gunos corpúsculos la dislocación del soma hacia la periferia ganglionar, y comenzando de este modo el proceso de la monopolaridad, que se terminará en los días doce, trece y catorce de la incubación.

Además de las células nerviosas, encierran también los ganglios, desde las primeras fases del desarrollo, otros corpúsculos más diminutos, provistos

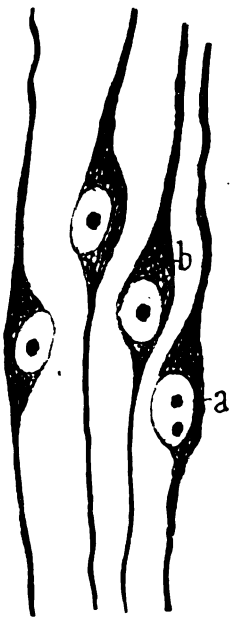


Fig. 13. — Algunas células bipolares sensitivas tomadas del embrión de pollo del quinto día de la incubación: a, puente neurofibrilar interpolar; b, acúmulo ó foco protoplásmico.

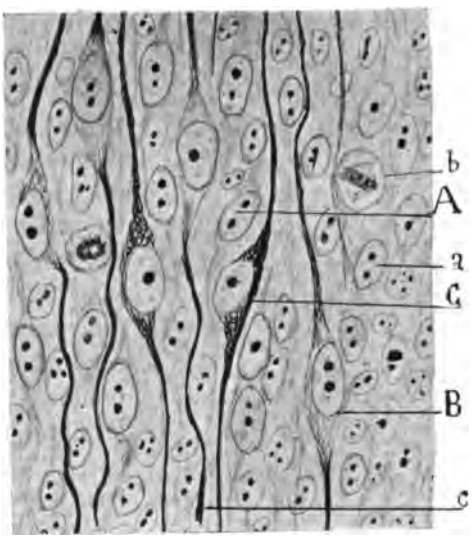


Fig. 14.—Células de los ganglios raquídeos de un embrión de pollo del tercer día de la incubación: A, célula bipolar que no atrae el nitrato de plata; B, otra coloreable en sus expansiones; C, otra donde aparece ya el armazón neurofibrilar del soma; c, maza de crecimiento.

de dos ó más granulaciones nucleicas. Yacen numerosas entre las neuronas, afectan forma poliédrica irregular y representan, sin duda, los gérmenes de los corpúsculos intersticiales ó neuróglicos del ganglio, y acaso también de la cápsula pericelular (fig. 14, a). Algunos exhiben mitosis (b).

En nuestros preparados tales elementos adventicios son completamente independientes de las expansiones neuronales sensitivas, que se forman por estiramiento del protoplasma originario de la célula gangliónica. Tampoco hemos podido observar la menor señal de esa emigración hacia los nervios de los susodichos elementos intersticiales, emigración defendida por diversos autores, y recientemente por Kohn.

Nada más fácil que seguir las raíces sensitivas hasta la medula y reconocer su continuidad, mediante bifurcación, con el rudimento del cordón posterior (*manojo redondo* de His). Para ello son preferibles los cortes longitudinales ó dorso-ventrales á los transversales. Según mostramos en la figura 15, durante el cuarto día de la incubación, las radiculares penetrantes en la medula son bastante numerosas, llegando á ella reunidas en haces compactos, los cuales, antes de cruzar la basal, trazan á menudo revueltas y circunvoluciones sumamente curiosas.

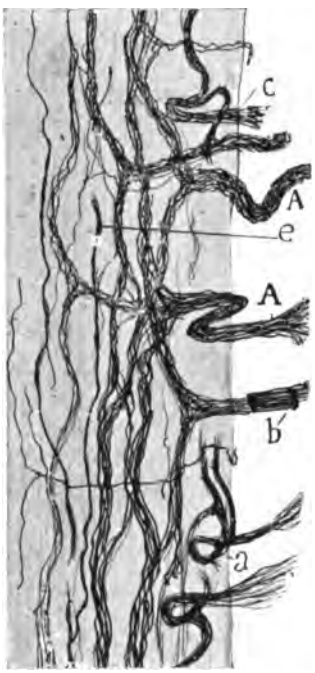


Fig. 15.—Corte longitudinal del cordón posterior (embrión de pollo del cuarto día de la incubación): A, manojos de radiculares; a, b y c, revueltas trazadas por las raíces al abordar la basal; e, maza de crecimiento.

En efecto: algunos haces marchan primeramente demasiado hacia atrás, trazando una s para deslizarse después por encima de la basal y penetrar en la medula en plano más anterior. La perforación tiene lugar á través de agujeros relativamente angostos, los cuales son aprovechados por gran número de axones gruesos y delgados. Poco después, y á muy corta distancia de la membrana limitante, se produce la bifurcación, fácil de observar, en las fibras nerviosas aisladas ó dispuestas en hacecillos flojos. Al contrario, en las radiculares asociadas en manojos compactos, como el marcado en b, más se adivina que se ve, por efecto del gran número de axones que sufren á un tiempo la división. Resultan así otros dos fascículos, ascendente y descendente, separados en ángulo obtuso, y enlazados á menudo con sus vecinos para engendrar un plexo de mallas longitudinales. En algún paraje sorpréndese el cono de crecimiento de una rama ascendente ó descendente (e), el cual es delgado y semejante al mostrado por los axones de asociación. (Véase más adelante.)

En fin, repitamos aquí una vez más la aseveración consignada por numerosos autores de que *el crecimiento y evolución intramedular de las raíces posteriores se efectúa sin el concurso de ningún corpúsculo adventicio.* Lugaro y Kölliker han insistido sobre este hecho fundamental, fatal á la teoría catenaria.

Por lo demás, las diversas fases del crecimiento de la vía sensitiva del cordón posterior aprécianse perfectamente en los cortes transversales de la medula espinal, coloreados por nuestro método. El examen es tanto más fá-

cil, cuanto que, según ha hecho notar Besta, durante los días quinto y cuarto de la incubación dicho cordón se impregna con gran intensidad y casi exclusivamente. Aun en los siguientes días, en que la substancia blanca ya diferenciada se espesa notablemente, destaca la vía sensitiva por la robustez excepcional de sus fibras y su enérgica impregnación.

Durante su itinerario por los tejidos mesodérmicos, la rama periférica de las células sensitivas se comporta lo mismo que las fibras motrices. Conser-

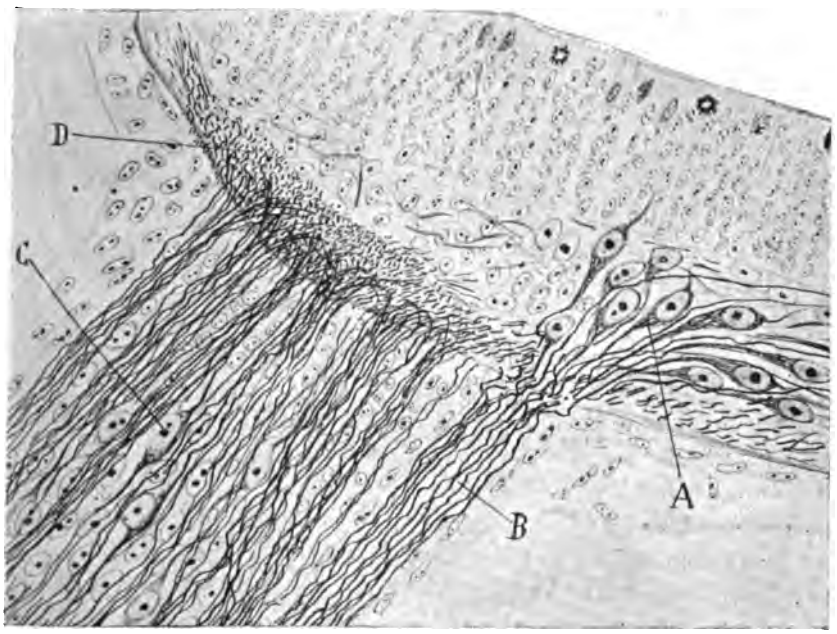


Fig. 16.—Sección transversal del cerebro posterior (porción basal) de un embrión de pollo próximo al cuarto día de la incubación: A, una parte del foco masticador; B, nervio masticador; C, células bipolares del ganglio de Gaserio; D, raíz sensitiva descendente del quinto par.

va su individualidad, separándose perfectamente de las células intersticiales, y se bifurca repetidamente. Sus últimas ramificaciones acaban por puntas libres, pero más á menudo mediante espesamientos ó intumescencias finales que tienen la representación de conos de crecimiento. (Véase más adelante.)

**Bulbo raquídeo.**—Ocioso es decir que las neuronas sensitivas del bulbo raquídeo se comportan esencialmente lo mismo que las de la medula espinal. Desde el tercer día de la incubación, imprégnanse fácilmente las celulas del ganglio de Gaserio, así como las gangliónicas del vago, glosofaríngeo

y vestibular. Algo más tardías nos han parecido las del coclear, á juzgar por las preparaciones obtenidas.

Como aparece en la figura 16, C, donde representamos una pequeña porción del ganglio de Gaserio del embrión de tres días y medio, la inmensa mayoría de las neuronas sensitivas aparecen todavía incoloreables, mostrando un grueso núcleo marginal y dos expansiones polares, nacidas del puente protoplásmico lateral y apenas aparentes.

Semejantes prolongaciones, incoloras en su arranque, se tiñen con bastante energía conforme se alejan del soma, pudiendo perseguírselas con gran comodidad. Sin embargo, en otros corpúsculos las neurofibrillas somáticas se ofrecen ya impregnadas bajo el aspecto de un armazón complicado emplazado en el puente protoplásmico intercalar y donde dominan los hilos longitudinales. Como en los ganglios raquídeos, buena parte del núcleo se mantiene desnuda de armazón neurofibrilar, concentrándose éste en el arranque de la expansión periférica.

Por lo demás, el paso de la bipolaridad á la monopolaridad tiene lugar tardíamente (desde el noveno al duodécimo día) y por el mecanismo descrito en otro trabajo (1).

Cuanto al curso central y periférico de las vías sensitivas, no hay por qué repetir aquí observaciones ya consignadas anteriormente. Declaramos una vez más que ni la vía descendente del trigemino, ni el fascículo solitario y porción horizontal del cordón sensitivo del vago y glosofaringeo muestran la menor señal de cadenas ni siquiera barrunto de núcleos. Esta ausencia de corpúsculos adventicios se comprueba hasta en los embriónes del sexto y séptimo día de la incubación, á pesar de la enorme longitud alcanzada por dichas vías centrípetas.

Juzgamos innecesario insistir sobre este hecho, confirmado por muchos autores, y recientemente por Lugaro, Kölliker y Lenhossek. Tan patente se muestra hasta en los preparados comunes, que hay poligenistas (Bethe, por ejemplo), que no se atreven á negarlo, explicándoselo por la ausencia de corpúsculos de Schwan en el interior de los órganos centrales, ausencia que, considerada en sí misma, constituye un grave argumento contra la hipótesis catenaria, porque, según nota Lugaro, no se comprende que la formación de las vías centrales, cualquiera que sea su longitud, se verifique por vía de simple crecimiento del axon neuronal, y las periféricas ó extracentrales hayan menester del concurso de neuroblastos emigrados y pasen por el estadio de cadena celular.

En la figura 16, D, reproducimos una vía sensitiva bulbar: la descendente

(1) *Cajal*: Asociación del método del nitrato de plata al embrionario, & *Trab. del Lab. de Invest. biol.* Tomo III, fasc. 2 y 3, 1904.

del quinto par. Nótese que en ella faltan en absoluto los núcleos intercalares, mostrándose con toda evidencia, tanto la independencia de los axones, como su continuidad con la expansión interna de las células sensitivas del ganglio de Gaserio.

Tocante á la expansión periférica, las cosas pasan exactamente del mismo modo.

Fig. 17.—Ramas periféricas sensitivas del ganglio de Gaserio cruzando errantes las formaciones mesodérmicas: a, maza de crecimiento alargada; c, otras de tipo fusiforme; m, maza en forma de botón; f, núcleos marginales de los hacecillos; e, fibra suelta que no muestra ningún núcleo marginal.

Los cortes paralelos á los nervios sensitivos craneales son muy instructivos, por revelarnos el modo de crecimiento de los axones aislados.

En la figura 17 reproducimos un trozo del nervio maxilar inferior, tomado de un embrión de pollo del quinto día de la incubación. Adviértase que aun por este tiempo son rarísimos los núcleos intranerviosos, presentándose todas las fibras reunidas en hacecillos flexuosos y separados por una substancia líquida transparente. De la corriente principal del nervio sepáranse

axones aislados, los cuales se aventuran trazando revueltas por entre los corpúsculos conectivos, volviendo á menudo sobre sí mismos y acabando, en fin, libremente, á beneficio de un pequeño y alargado espesamiento. A veces el cabo final es olivar y recuerda por completo el botón terminal de los cilindros-ejes adultos en vías de regeneración (m). Un estudio escrupuloso de la marcha de las citadas fibras independientes nos ha persuadido de que no

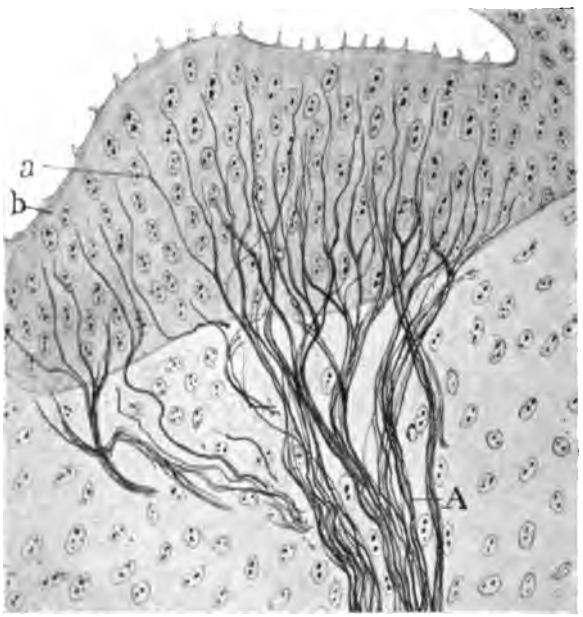


Fig. 18.—Rama del nervio vestibular y sus terminaciones libres en el epitelio de una cresta acústica (embrión de pollo del quinto día de la incubación): A, haces del nervio; a, rama fina terminal; b, célula ciliada rudimentaria.

van escoltadas en su emigración por ninguna especie de elemento satélite, operándose el éxodo en dirección de la menor resistencia, pero según rumbos trazados quizá por acciones quimiotácticas muy poderosas.

En los siguientes días (del quinto al séptimo de la incubación) las cosas varían algo de aspecto, reconociéndose ya, en la vecindad de algún axon suelto, tal cual núcleo ovóideo (f), tan próximo á la substancia nerviosa, que hay motivos para considerarlo como el primer rudimento de los núcleos de Schwan. Semejantes células marginales obsérvanse exclusivamente en la porción más antigua del cilindro-eje errante, faltando constantemente en el

trayecto más recientemente formado, ó sea en el que precede al cono de crecimiento ó intumescencia final (fig. 17, e).

En contra de la hipótesis del crecimiento discontinuo habla también la disposición de las ramificaciones periféricas de los nervios sensoriales. Entre los más precoces en desarrollo se cuenta el vestibular, cuyas arborizaciones terminales en el epitelio de las crestas y máculas acústicas comienzan á formarse y á colorearse desde el cuarto día de la incubación. Al final del quinto, el desarrollo de la ramificación final es considerable, según podrá notarse en la figura 18. Repárese la exigua cantidad de los núcleos intercalados en el espesor del trayecto subepitelial del nervio y la evidente continuidad de los axones con las finas ramillas ascendentes insinuadas entre los corpúsculos epitélicos. Mediante divisiones sub é intraepiteliales, cada cilindro-eje genera un gran número de ramillas cuyo diámetro se adelgaza sucesivamente hasta finar no lejos de la superficie libre, á favor de una punta delicada. Es indudable que, andando el tiempo, semejante arborización sufrirá metamorfosis para acercarse al tipo descrito por Retzius en las aves adultas y por nosotros en el embrión de pollo del décimosexto día; mas lo que nos interesa en este caso es la fácil demostración de la continuidad de los axones y de sus ramas, y la ausencia total, al nivel de unos y otras, de cadenas celulares ó de núcleos satélites.

**Ganglios y vías sensitivas en los mamíferos.**—Desarróllanse más tardíamente que en las aves, á juzgar por nuestros preparados del embrión de conejo. Así, en un embrión de 14 milímetros de largo, no hemos logrado colorear las células bipolares del foco de Gaserio y ganglios del vago, apareciendo solamente, á cierta distancia de los corpúsculos de origen, las ramas internas y externas. En cambio, los embriones de 25 milímetros revelan, perfectamente impregnados, algunos elementos bipolares, donde se advierten las mismas particularidades propias de los ganglios sensitivos de las aves.

Particularmente importante para la cuestión debatida es la ausencia en dichos embriones de núcleos intercalares, tanto en las raíces sensitivas, como en las ramas periféricas de los citados nervios craneales. Las células adventicias solamente aparecen en la superficie de los cordones, exceptuando el trayecto intracraneal de éstos, en el que los citados elementos, más abundantes, infiltran los resquicios interfasciculares. En la figura 19, A, mostramos una parte del trayecto de las raíces del vago. Véase cómo los haces del nervio, al cruzar la *pía*, se estrangulan, como si se insinuaran en angosto agujero, para dilatarse después durante su itinerario intraaracnoideo é infiltrarse de lemmoblastos. Llegados al espesor del cráneo cartilaginoso, los citados núcleos disminuyen y se disponen en series pericordonales, rudimento de la neurilema. Dentro del nervio, los axones corren flexuosos, entrando en repetidos mutuos contactos, lo que, dicho sea de pasada, prueba que no existe

corteza protoplásmica periaxial, y sí solamente una finísima cubierta hialina, casi imperceptible al microscopio. Un líquido transparente parece llenar los intervalos entre los axones de cada haz.

En fin, imagen semejante nos da la rama periférica del ganglio jugular ó superior del vago, reproducido parcialmente en la figura 20, C. Nótese la figura bipolar de los corpúsculos gangliónicos, provistos á menudo de un robusto macizo protoplásmico y de una fina red perinuclear, y repárese cómo la rama periférica pasa á constituir el nervio, engendrando en sus con-

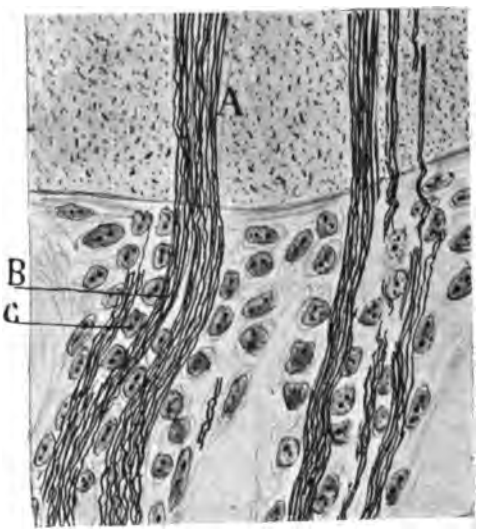


Fig. 19.—Raíces del nervio vago al emerger de la medula oblongada (embrión de conejo de 2,5 centímetros).

géneres robustísimos fascículos (contienen miles de fibras), dentro de los cuales no se divisa la menor señal de corpúsculo intercalar. Sólo en tal cual intersticio amplio se echan de ver algunos elementos mesodérmicos, extraños por completo á los axones, y tal cual capilar sanguíneo. (Fig. 20, D.)

Aparte las células nerviosas, descúbrense también aquí, dentro del ganglio, núcleos pequeños, correspondientes quizá á esos elementos que Harrison, v. Lenhossek y Kohn han descrito en los focos sensitivos medulares, atribuyéndoles la significación de gérmenes de los lemmoblastos de los nervios. Conforme dejamos consignado con relación á los embriones de pollo, tampoco en los mamíferos se sorprenden indicios de la emigración de tales corpúsculos hacia el tronco nervioso periférico.

*Neuronas sensitivas extraviadas.*—Es sabido, desde las investigaciones de His y Lenhossek, que los corpúsculos de los ganglios sensitivos son de es-

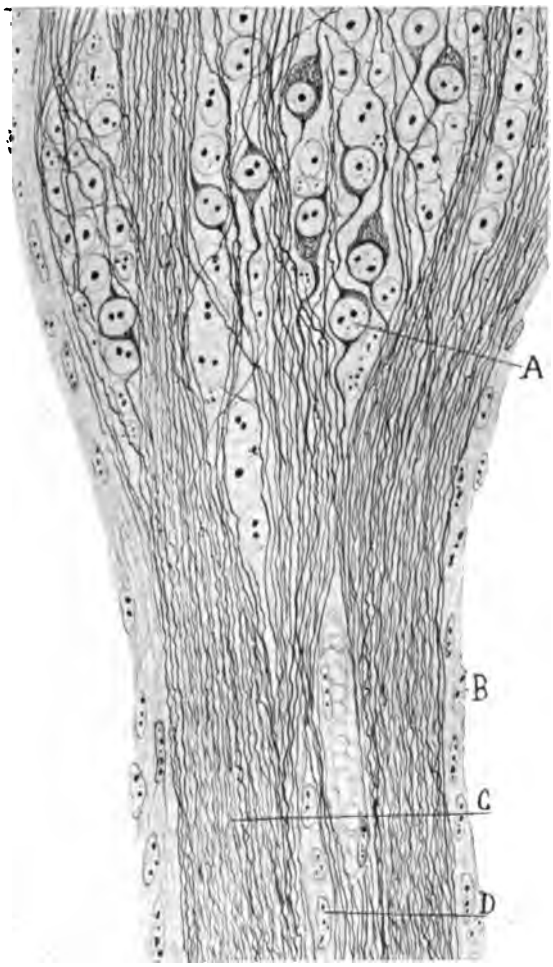


Fig. 20.—Ganglio yugular del vago del embrión de conejo: A, célula bipolar; B, rudimento del neurilema; C, recio manojo de axones exento de núcleos intercalares; D, algunos corpúsculos adventicios insinuados entre dos gruesos manojos nerviosos.

tirpe ectodérmica, procediendo, por vía de emigración, de la región marginal ó pedicular del surco primitivo.

Desde este punto, y cuando el canal medular se cierra, dichas células

dislócanse hacia afuera y adelante, diseminándose por los territorios mesodérmicos inmediatos.

Un hecho insólito, varias veces reconocido por nosotros, muéstrase en las preparaciones del nitrato de plata; esto es: que algunos corpúsculos sensiti-

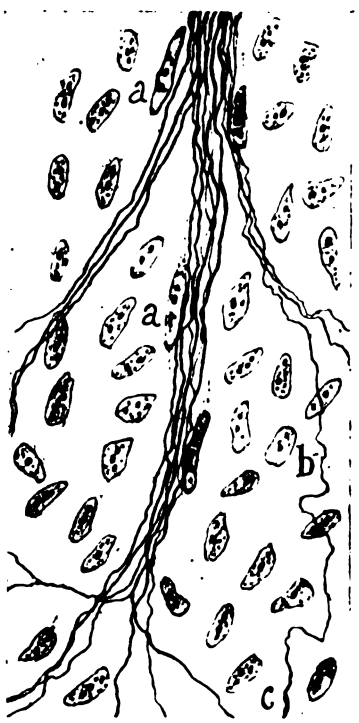


Fig. 21.—Porción de la arborización terminal sensitiva de un nervio craneal (embrión de conejo de 2,5 centímetros): a, núcleos que costean los hacecillos libres; b, axones sueltos que circulan libremente por la trama conectiva; c, grumo final de crecimiento (tipo fusiforme).

Fig. 22.—Célula sensitiva extraviada de un feto de conejo: A, célula nerviosa; B, periostio interno de la base del cráneo; C, nervio hipogloso; D, cartílago.

vos, extraviados por accidente, se apartan del foco principal y evolucionan de un modo aberrante. Semejantes células no pueden confundirse con elementos mesodérmicos, ya que poseen red neurofibrilar perfectamente coloreada, expansiones polares más ó menos largas y, en fin, un núcleo voluminoso provisto de un nucleolo esférico.

Tales elementos extraviados hémoslos reconocido, tanto en los embriones de pollo como en los de mamífero. En las aves (embrión al sexto día de

la incubación) los hemos hallado alguna vez detrás de la medula espinal, no lejos del rafe y en pleno tejido conectivo. El ganglio sensitivo de que acaso procedían, terminaba mucho más adelante. Por su forma, talla y estructura neurofibrilar, se parecían á neuronas sensitivas, salvo que sus expansiones polares, relativamente cortas y muy flexuosas, dirigíanse casi verticalmente.

En la figura 24, A, mostramos un corpúsculo del mismo género tomado del embrión de un conejo (dos centímetros y medio). Tratábase de una robusta neurona fusiforme perdida en el periostio interno de la base del cráneo, no lejos del conducto de salida del nervio hipogloso. La red neurofibrilar, muy aparente, se estiraba en tres expansiones: una de ellas orientada hacia el nervio y al parecer libremente terminada; las otras acababan también no á mucha distancia; su núcleo, muy robusto, mostrábase idéntico al de las neuronas de gran talla.

Claro es que sobre la naturaleza y procedencia de los referidos corpúsculos pudieran formularse muchas opiniones. Pero de entre todas, parécenos la más verosímil la que va envuelta en la designación de *células sensitivas extraviadas*, con que hemos bautizado tan singulares elementos.

## III.—NEUROBLASTOS DE ASOCIACION Y VIAS CENTRALES SECUNDARIAS

**Medula espinal.**—Según es bien sabido, la diferenciación de los neuroblastos asociativos ó funiculares, así como de las vías de substancia blanca por ellos engendradas, se efectúa después de la de los corpúsculos motores. En virtud de este relativo retardo evolutivo, cuando al final del tercer día los neuroblastos motores han enviado sus axones á los territorios mesodérmicos, los corpúsculos funiculares se presentan todavía muy embrionarios, pudiendo, en muchos de ellos, descubrirse en el mismo corte la totalidad del axon, incluso el cono final de crecimiento. Como tales elementos son los más jóvenes entre los afines del nitrato de plata reducido, importa hacer de ellos un análisis cuidadoso.

Como se advierte en la figura 24, los neuroblastos funiculares más atrasados, que atraen el depósito metálico, yacen inmediatamente por fuera de la zona de los núcleos de las columnas epiteliales, afectando forma de pera, con una recia expansión cortísima dirigida hacia afuera ó ligeramente incurvada hacia adelante. Semejante prolongación es el axon rudimentario, acabado en una punta pálida, á veces muy ligeramente engruesada. Por el lado interno preséntase el núcleo al parecer desnudo de protoplasma, pero en realidad cubierto de una delgada zona citoplasmática, exenta de neuro-

fibrillas coloreables. En tan rudimentarios neuroblastos la expansión central ó interna falta ó se presenta muy excepcionalmente. Un análisis cuidadoso de la porción teñida del protoplasma revela ya, aunque con cierta indistinción, las neurofibrillas finísimas, dispuestas al parecer en red apretada junto al núcleo, y como condensadas en haz al nivel de la expansión (1). Naturalmente, en células más adelantadas dicho armazón es más discernible.

En la misma figura sorpréndense neuroblastos un poco más crecidos que los precedentes y emigrados hacia la periferia medular. Caracterízanse por el curso y longitud del axon, el cual se dobla en ángulo obtuso, caminando después en sentido dorso-ventral, no lejos de la basal exterior (que les sirve de lecho para evitar estravíos), para terminarse á favor de un espesamiento cónico de base distal y como deshilachada y esfuminada. Los más típicos espesamientos terminales encuéntranse de ordinario en los neuroblastos comisurales, cuyo axon, después de haber caminado superficialmente, se detiene al nivel de la pléyade motriz ó cerca del rafe. (Fig. 24, c.) *Semejantes in tumescencias corresponden indudablemente á los conos de crecimiento descubiertos por el método de Golgi, y confirman plenamente su realidad.* Sin embargo, cuando se cotejan cortes impregnados por ambos métodos, adviértense en los mencionados conos diferencias importantes, que es preciso tener en cuenta para reconocer fácilmente dichos órganos terminales en los preparados del nitrato de plata.

Recordemos que en los cortes impregnados por el cromato argéntico aquéllos preséntanse recios (fig. 23, B), prolongados y terminados á favor de ciertas proyecciones laminares espinosas, que parecen algo así como el resultado del moldeamiento de un protoplasma blando á los intersticios del terreno, á través del cual la fibra emigradora busca trabajosamente su rumbo; mientras que, según se aprecia en la figura 23, A, en las preparaciones del nuevo método los conos, sobre ser más finos, carecen por completo de laminillas

(1) Durante la impresión de este trabajo ha aparecido un folleto de Fragnito, en donde este autor sostiene que las neurofibrillas representan una diferenciación tardía, apareciendo en el embrión de pollo después del undécimo día de la incubación.

Si en vez del método de Donaggio, excelente para el estudio de la medula adulta pero de difícil aplicación en los embriones, hubiera usado Fragnito con insistencia nuestro proceder del nitrato de plata, habría sin duda comprobado con la mayor facilidad, á ejemplo de Besta, la colorabilidad del armazón neurofribilar, por lo menos desde el cuarto día de la incubación, y menos á menudo desde el tercero. También habría llegado á la persuasión de que desde su aparición las neurofibrillas afectan forma de red, bien visible sobre todo en los corpúsculos sensitivos y en las neuronas de asociación. En realidad, el armazón neurofibrilar es el resultado de la diferenciación química y morfológica de ese esqueleto fibrilar apreciable ya en toda clase de protoplasmas, y que no falta por de contado en ningún corpúsculo embrionario. Véase *Fragnito:* La prima apparizione delle neurofibrille nelle cellule spinali dei vertebrati. *Comunicazione al V. Congresso intern. di Psicologia in Roma. Annali di Neurologie.* Anno XXIII, fasc. VI.

terminales, ó las revelan muy vagamente dibujadas. De ordinario, la línea que contornea la base de la escrecencia terminal presenta un limbo pálido, finísimamente granuloso; diríase que en el paraje en que cesa el haz neurofibrilar comienza un citoplasma transparente, á cuyas expensas se forman las precitadas espinas y apéndices laminares. En algunos casos el cono afecta tal delgadez y cortedad, que sólo se le reconoce por la brusca interrupción del haz neurofibrilar, ó por la presencia de un limbo pálido en el punto de

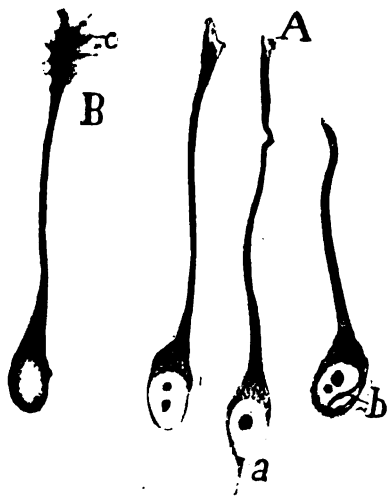


Fig. 23.—Neuroblastos de asociación tomados de la medula del pollo del tercer día de incubación: A, neuroblastos impregnados por el proceder neurofibrilar; B, neuroblasto impregnado por el método de Golgi; a, cuerpo celular con expansión interna; b, cordones neurofibrilares aparecidos en el armazón de neuroblastos, á consecuencia del enfriamiento.

desaparición del axon. Es indubitable que en tales ejemplos, reproducidos en la figura 23, A, lo principal del cono es invisible, por constar de protoplasma incoloreable ó sin diferenciación neurofibrilar.

En suma: estimamos muy probable que los conos de crecimiento consten de dos substancias principales: el esqueleto neurofibrilar, residente casi exclusivamente en la región inicial del espesamiento, y un citoplasma especial, incoloreable por el nitrato de plata, pero ávido del cromato argéntico. Este citoplasma, además de rodear el factor neurofibrilar, se concentra en el mismo cabo terminal, proyectando á menudo apéndices y laminillas divergentes. Las proporciones relativas de estos dos factores varían algo en

los diversos conos de crecimiento; de ahí la gran variedad de aspectos ofrecidos por el órgano terminal axónico en los preparados del nuevo proceder de impregnación.

Según se aprecia en la figura 24, por consecuencia de la brevedad de los axones de asociación, la substancia blanca falta por completo. Solamente en la región postero-lateral, y en la vecindad de la basal externa, surgen algunas gruesas fibras longitudinales, rudimento del cordón posterior, continuadas, como hace tiempo demostró His, con las raíces sensitivas. (Fig. 24, C.)

Durante el día tercero y comienzos del cuarto de la incubación, la substancia blanca se inicia progresivamente, á causa de la llegada á la periferia medular de los axones de asociación. Casi á la vez se inician el cordón lateral y el anterior, que durante el cuarto día se muestran claramente dibujados. Conforme puede verse en la figura 8, C, por este tiempo las células motrices poseen ya dendritas bien caracterizadas; no pocos elementos funiculares ostentan una expansión dendrítica ó radial interna más ó menos perceptible. El cordón posterior, ahora más espesado por la afluencia de nuevas radiculares, ofrece una sección ovóidea prolongada; el cordón anterior hállase representado por un delgado casquete fibrilar confinado entre las radiculares motrices y algo prolongado por delante, aunque sin acercarse al rafe; y, en fin, el lateral aparece bajo la forma de una delgada aleta surgida del *cordón redondo* de His, y bien diferenciable de éste, gracias á la delicadeza y palidez de las fibras asociativas. En cuanto á los conductores comisurales, que, en fases anteriores, parecían marchar indistintamente por las zonas subyacentes á la basal externa, congréganse ahora en una lámina fibrilar situada inmediatamente por debajo de la pléyade motriz, y prolongada por delante del epitelio medio anterior hasta el cordón anterior del opuesto lado. Entre los corpúsculos asociativos más adelantados no es raro hallar algunos cuyo apéndice dendrítico, caudal ó interno, es tan largo, que se extiende hasta cerca del ependimo (fig. 8). A veces sorpréndense en estas dendritas radiales dicotomías terminales.

Excusado es decir que, al principio, todos los neuroblastos de asociación se desarrollan como individualidades independientes, susceptibles de emigrar y transformarse, sin que en ningún caso nos revelen ni núcleos múltiples ni anastómosis intercelulares. Pero también aquí una crítica superficial puede ser ocasión de graves errores. En efecto: desde el cuarto día en adelante, las células de asociación reúnense en pléyades apretadas, sus dendritas se multiplican, entrando en recíproco contacto, y los núcleos ocupan á menudo posiciones tangenciales. Es imposible á veces, en semejante complexus de expansiones y núcleos, reconocer cada unidad celular. Prolóngase dicha fase de apiñamiento y confusión celular hasta los días noveno y décimo de la incubación, por cuya época la emigración de los corpúsculos neuróglicos hacia

la periferia y el desarrollo de las colaterales y arborizaciones nerviosas terminales apartan progresivamente los cuerpos celulares y permiten observar clarísimamente las fronteras de cada neurona.

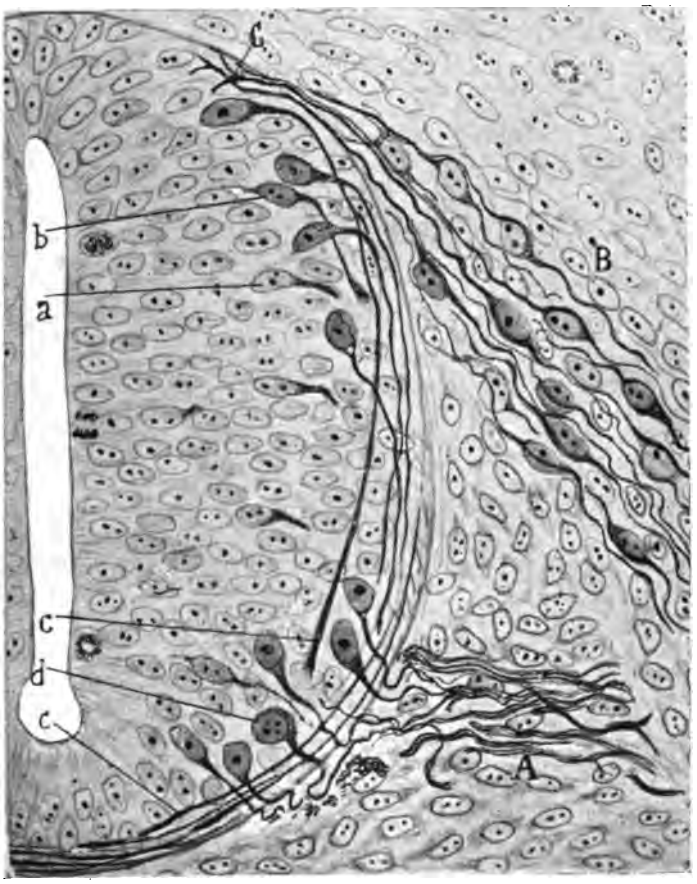


Fig. 21. – Corte de la porción lumbar de la medula espinal del pollo á las setenta y seis horas de la incubación (método del nitrato de plata reducido, fijación en alcohol): A, raíz anterior; B, ganglio raquídeo; C, bifurcación de la raíz posterior; a, neuroblastos de asociación rudimentarios; b, neuroblasto comisural bipolar provisto de cono de crecimiento; c, conos de crecimiento comisurales; d, neuronas motrices.

Llegado el quinto día de la incubación, la substancia blanca alcanza notable desarrollo, siendo rarísimo encontrar en la substancia gris mazas de crecimiento. Según se aprecia en la figura 10, E, que reproduce una sección trans-

versal de la medula dorsal del pollo, la vía sensitiva del cordón posterior se ha extendido notablemente hacia atrás, adquiriendo forma de coma, con la cabeza hacia delante, y en la substancia blanca del cordón antero-lateral se han diferenciado varios sistemas de fibras, sobre cuyo origen no nos detendremos ahora. Estos son: un haz marginal de axones gruesos, situado por delante del cordón anterior (fig. 10, a); otro compuesto de axones más finos, residente en la margen periférica del lateral, detrás de las raíces motrices (fig. 10); y, en

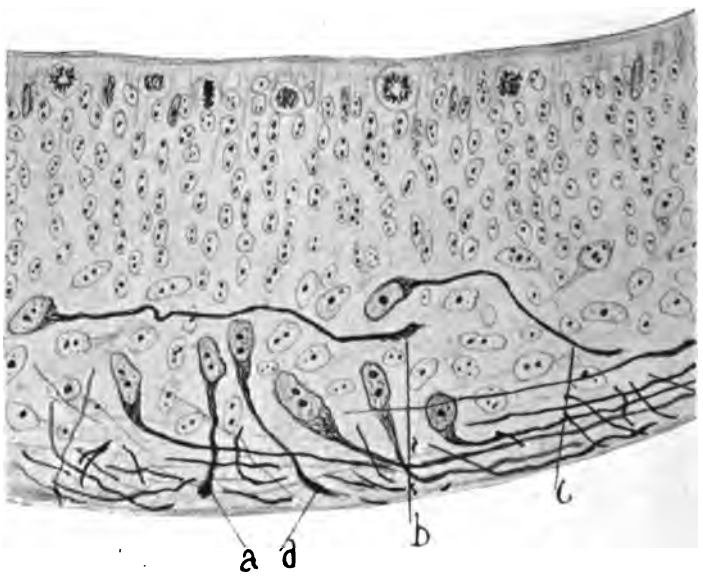


Fig. 25.—Neuroblastos asociativos de la base del cerebro medio (embrión de pollo del tercer dia).

fin, cierta extensa área, que ocupa la mayor parte del cordón antero-lateral y está formada por cilindros-ejes delicados y extraordinariamente numerosos. Apréciase también en la referida figura que, no obstante la evolución de las células motrices y de muchos corpúsculos asociativos, existen todavía numerosas neuronas inmaturas, es decir, incapaces de colorearse por el nitrato de plata. Al nivel del asta posterior, sobre todo, apenas hay célula susceptible de ser revelada. Tan retrasados elementos diferenciarán más adelante su armazón neurofibrilar (desde el duodécimo día en adelante), á excepción de los diminutos corpúsculos de la substancia de Rolando, que ni aun durante la época adulta atraen el precipitado argéntico.

**Bulbo raquídeo y cerebro medio.**—No mencionaremos aquí menudamente la evolución de los corpúsculos asociativos del bulbo raquídeo,

cerebro posterior y cerebro medio, por coincidir completamente con el desarrollo de los neuroblastos medulares. Baste afirmar que, en los referidos centros, aparecen diferenciados desde el tercer día de la incubación algunos neuroblastos asociativos, precisamente los destinados á engendrar las vías más robustas de la substancia blanca. Sirva de ejemplo la figura 25, donde hemos reproducido un trozo de la porción basal del cerebro medio, en el cual se veían numerosos neuroblastos en sus fases más tempranas, y cuyos axones, cortos todavía, ostentaban el característico cono de crecimiento. Las más jóvenes de estas neuronas envían el axon rudimentario hacia la basal, donde á veces aparece como detenido; mientras que en otros corpúsculos el

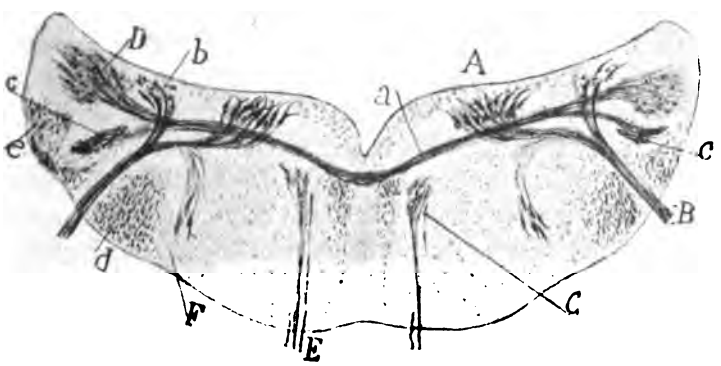


Fig. 26.—Corte del bulbo del embrión de pollo del sexto día de la incubación. En él aparecen admirablemente destacados varios focos motores y sensitivos y algunas vías nerviosas: A, núcleo dorsal del vago; B, vago; C, núcleo del motor ocular externo; D, foco acústico de donde brota el cuerpo trapezoide; F, foco ambiguo; E, nervio motor ocular externo; a, cuerpo trapezoide; b, fascículo solitario; c, vía central acústica; d, porción descendente del trigemino; e, porción descendente del vestibular.

cono terminal dóblase hacia abajo y hacia adentro, para formar una vía cuya identificación con las del adulto no hemos podido precisar. Posible es también que tales neuroblastos sean de diversa naturaleza y generen sistemas diferentes de substancia blanca.

Durante el quinto y sexto día de la incubación, casi todas las vías asociativas endógenas del bulbo y cerebro medio están modeladas. Por lo común, son los voluminosos elementos intersticiales de la substancia reticular blanca y gris, así como las neuronas más robustas de las vías sensitivas y sensoriales centrales, los más adelantados, conforme lo prueba la riqueza neurofibrilar del soma y la abundancia de dendritas divergentes. Como ejemplo de esta precocidad formativa, mostramos en la figura 26 un corte, visto á muy

pequeño aumento, del bulbo raquídeo del embrión de pollo del quinto día. Repárese perfectamente modeladas las vías sensitivas primarias descendentes del trigemino (fig. 26, d), y vestibular (fig. 26, e), y entre los sistemas asociativos, el manojo longitudinal posterior (fig. 26), la vía sensitiva central ó lenmisco interno, y, sobre todo, *el cuerpo trapezoide*, que puede seguirse, gracias á su precocidad evolutiva, con admirable claridad desde su punto de origen (ganglio acústico de gruesas células) hasta una región especial de substancia blanca, situada no lejos del cordón vestibular descendente del opuesto lado (a). Por cierto que, en esta preparación, no han llegado á su madurez las fibras del nervio coclear, de donde resulta que dicho cuerpo, es decir, una vía sensorial secundaria, adquiere su madurez antes que el sistema primario sensorial correspondiente. En otro trabajo, donde estudiaremos el origen y curso de las radiculares de los nervios craneales, tendremos ocasión de citar ejemplos no menos significativos de tan singular prelación evolutiva de las vías secundarias.

Por de contado (y es superfluo insistir en ello después de las pruebas alegadas por Kölliker), todas estas vías secundarias constituyen recios manojos de axones desnudos, sin rastro de núcleos ni de cadenas celulares. Los núcleos aparecerán más adelante, cuando los referidos sistemas hayan alcanzado todo su desarrollo.

**Retina.**—La organización relativamente simple y regular de esta membrana, y el hecho de constituir el nervio óptico un sistema centrípeto asociativo puro, es decir, sin mezclas de vías de otra categoría, el cual atraviesa, á semejanza de los nervios comunes, un gran macizo mesodérmico intercalar, presta singular interés al análisis de los neuroblastos retinianos.

Por fortuna, nuestro método del nitrato de plata impregna dicho órgano desde el tercer día de la incubación, es decir, muchos días antes de que el método de Golgi pueda aplicarse al estudio retiniano con alguna esperanza de éxito. Bajo este aspecto, las revelaciones del nitrato de plata completan muy felizmente las del cromato argéntico, que sólo da resultados algo constantes en los mamíferos y aves después del nacimiento (1).

Según se advertirá en la figura 27, que reproduce un corte perpendicular de la retina del pollo del tercer día de la incubación, la inmensa mayoría de las células nerviosas, sumamente embrionarias aún, sólo exhiben coloreado el núcleo. Cerca de la frontera externa llaman la atención gran cantidad de corpúsculos germinales en vías de mitosis *(células proliferantes de Koganei y Chievitz)*. Examinando el espesor de la retina, distinguiremos acá y allá, diseminados sin orden, ciertos corpúsculos relativamente voluminosos, colo-

(1) *Cajal:* La rétine des vertebrés. *La cellule.* Tom. IX, fasc. I, 1892.
—Nouvelles contributions á l'étude histologique de la rétine, etc. *Journal de l'Anat. et de la Physiologie.* 1896.

reados en pardo ó café y provistos de dos expansiones polares: externa é interna. Tales son los neuroblastos, productores ulteriormente de la capa ganglionar de la retina, de quienes se sabe, desde las investigaciones de Kölliker, Chievitz y nuestras, que son las neuronas más precoces de la membrana visual.

La forma y posición de tales corpúsculos son muy variables. En su mayoría, exhiben figura bipolar y habitan en la mitad profunda de la membrana. Sin embargo, según probamos nosotros en nuestro estudio de la retina de ratón (embrión de 15 milímetros), no faltan células exquisitamente mono-

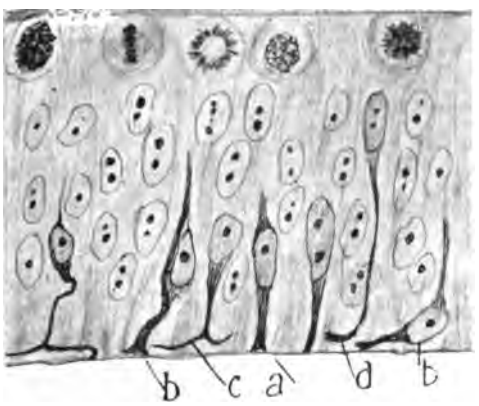


Fig. 27.—Corte de la retina del embrión de pollo del tercer día de la incubación: a, neuroblastos cuyo axon acaba junto á la basal; b y d, otros con axon doblado; c, neuroblasto de axon bifurcado.

polares y enteramente comparables á los neuroblastos de His. De todos modos, consignemos que la forma bipolar se presenta hasta en los neuroblastos más rudimentarios; por ejemplo, en aquellos cuya expansión descendente no se ha incurvado aún para convertirse en fibra de la capa del nervio óptico. En fin, algunos de tales neuroblastos bipolares yacen muy cerca de la capa germinal. (Fig. 27, d.)

A semejanza de los neuroblastos medulares, los que nos ocupan exhiben un núcleo voluminoso tangencial, ó casi tangencial, unido lateralmente á un protoplasma donde destaca un armazón neurofibrilar pálido, continuado, á guisa de puente, con las hebras de las dos prolongaciones. En todo caso, la prolongación inferior ó descendente afecta bastante robustez y se muestra enérgicamente coloreable, en tanto que la ascendente, más fina y pálida, atrae débilmente el precipitado argéntico.

Hemos estudiado muy atentamente la forma, curso y demás propiedades del axon ó expansión inferior de los referidos corpúsculos, á fin de averiguar el mecanismo de la progresión de los conos de crecimiento, problema relativamente abordable en el órgano visual. Desde luego compruébase aquí que, cuando el neuroblasto es muy rudimentario, poseyendo muy corta expansión, el cono de crecimiento no existe, siendo reemplazado por una punta roma, en la cual remata, casi de repente, el haz neurofibrilar. Al menos, esto es lo que aparece en nuestros preparados (fig. 27 y 28), sin que ello excluya la existencia de alguna excrecencia terminal citoplásmica, incoloreable por el nitrato argéntico. En general, el cono de crecimiento ó intumescencia final axónica aparece solamente en las expansiones, relativamente largas y gruesas, que, arribados á la limitante interna, comienzan á doblarse para hacerse paralelas á ésta, ó en aquellas que han caminado ya bastante trecho en sentido horizontal (fig. 27, d, y 28). A menudo, á semejanza de sus congéneres de la medula espinal, el cono se muestra algo deshilachado hacia su punta, y siempre menos espeso que en los preparados de Golgi.

Durante su primer trayecto los axones caminan perpendicularmente á la retina, continuando siempre su marcha hasta chocar con el obstáculo representado por la basal ó capa limitante interna. Sólo después de detenerse contra esta valla infranqueable, dóblanse los conos y corren en sentido horizontal, pasando por entre los pies de las células epiteliales, las cuales componen algo así como un cauce vacío, especie de camino preestablecido destinado á facilitar el éxodo de las fibras embrionarias.

Los hechos precedentes plantean un problema interesante. Conocidas son las dos opiniones principales acerca del mecanismo del crecimiento de los nervios: la hipótesis de His ó la de las rutas preestablecidas, por las cuales marcharían los jóvenes axones en la dirección de la menor resistencia, y nuestra hipótesis de la progresión nerviosa en virtud de atracciones quimiotácticas.

La primera hipótesis tiene desde luego en su contra el hecho bien demostrado de que las primitivas células epiteliales de la retina son meras fibras radiales, lisas ó casi lisas, tendidas entre la limitante externa é interna, cerca de las cuales se ensanchan (sobre todo cerca de la interna) en base de cono. Semejante disposición del cabo anterior epitelial, con el consiguiente ajuste de la chapa terminal de éste, crean, según dejamos dicho, un cauce favorable á la progresión tangencial de los axones embrionarios; pero no pueden marcar un rumbo dominante hacia el nervio óptico, á causa del ensanchamiento simétrico y perfecta regularidad de los citados cabos. Por otra parte, si la ruta al través de la retina estuviera fijada de antemano, deslizándose los axones por ella tan fatalmente como el tren por sus carriles, los conos de crecimiento seguirían sin errores ni titubeos su rumbo, precipi-

tándose en tropel en la región del pedículo retiniano, ó puente de unión de la retina con la vesícula cerebral anterior. Mas precisamente sucede todo lo contrario.

Según mostramos en la figura 27, a, muchos axones quedan cierto tiempo adosados ó enredados en la basal, en la que perpendicularmente se insertan, sin acertar, al parecer, con el rumbo. Otros conos de crecimiento, chocando acaso violentamente contra la barrera basal (c), se quiebran en dos ramas con-

Fig. 28.—Corte de la retina del cuarto día de la incubación en el pollo: A, capa pigmentaria; B, célula ganglionar en fase neuroblástica; C, célula en vías de mitosis.

trapuestas subbasales, una de las cuales se reabsorberá más adelante. En fin, no es raro encontrar fibras (y esto se advierte mejor en las retinas del cuarto día de incubación) que siguen por equivocación derrotero contrario al que debían seguir, alejándose, en vez de aproximarse, de la región de la futura papila óptica. Sólo del cuarto al quinto día son corregidos los extravíos, y predomina en los axones la orientación normal hacia el nervio.

Aun cerca del pedículo vesicular, cuando todavía el cordón óptico no se ha formado (tercer día de la incubación), sorpréndense conos de crecimiento que, sin atinar con el pedículo, barrenan las capas retinianas superpuestas y se pierden á distintas alturas de la membrana visual.

Todos estos fenómenos, evidentísimos en nuestras preparaciones, nos pa-

recen tan inconciliables con la hipótesis de His, como favorables á la teoría quimiotáctica. En nuestro sentir, la liberación de materias reclamos en los elementos destinados á enlazarse con determinadas vías nerviosas sensitivas ó sensoriales, efectúase muy débilmente al principio, es decir, durante la fase neuroblástica de los corpúsculos sensoriales; de aquí las ramificaciones inútiles y los errores de ruta de las fibras nerviosas embrionarias (1), que no aciertan á orientarse, ante la flojedad de las solicitaciones químicas y en presencia de graves obstáculos mecánicos. Pero conforme avanza la evolución de las neuronas atrayentes, la cuantía de las materias quimiotácticas positivas derramadas en los intersticios celulares aumenta, y los axones, ahora más vivamente estimulados, acaban por hallar su camino, marchando sin vacilaciones hasta topar con el corpúsculo secretor.

Tal debe ocurrir en la retina durante el tercero y cuarto día de la incubación: á causa de la indiferenciación morfológica y fisiológica de los neuroblastos del cerebro medio, los corpúsculos retinianos caminan desde luego á ciegas, hasta que, creadas días después poderosas corrientes quimiotácticas (desembocadas acaso en la retina por el pedículo de unión con el cerebro), estimúlase vigorosamente el amboidismo de los axones de la capa ganglionar, que se encarrilan hacia la región de la futura papila (2), y, en definitiva, hacia el cerebro medio é intermediario.

No deja de tener importancia para el problema debatido entre monogenistas y poligenistas, el mecanismo de formación de la capa fibrilar de la retina y nervio visual.

Bajo este aspecto, nuestros preparados son terminantes, presentando correcta y enérgicamente impregnadas las fibras ópticas, desde su origen en los corpúsculos retinianos hasta el mismo nervio visual. Tales preparaciones prueban, una vez más, que la producción de las vías asociativas (el nervio óptico lo es) tiene lugar sin concurso directo ni indirecto de células accesorias, y exclusivamente á favor del crecimiento centrípeto de los axones de la capa ganglionar.

En la figura 29, B, que representa una sección oblicua de la retina del embrión de pollo del quinto día, se advierte con entera evidencia que los axones, reunidos en haces, caminan libremente, sin escolta de corpúsculos neuróglicos ó de otro género, por entre las columnas epitélicas insertas en la basal, mostrándose completamente continuos. Por cierto que la fascicula-

(1) Entre otros errores de este género, de los cuales nos hemos ocupado en otro trabajo, recordaremos los retrocesos y revueltas iniciales, enormemente largas, de ciertos axones motores (patético, facial) á su emergencia del foco.

(2) Esta región está situada, según mostramos en la figura 30, que reproduce un corte horizontal del ojo, no en el centro de la retina, sino excéntricamente, según han reconocido los embriólogos, y recientemente Froriep. (*Arch. f. mikr. Anat.* Bd. 66, 1905.)

ción, fenómeno primitivo de toda vía nerviosa, nos parece ser aquí, como en otros centros, simple resultado mecánico de la presencia del epitelio, cuyas columnas, al modo de los estribos de un puente, obligan á los axones á dividirse en corrientes parciales. La orientación flexuosa de semejantes hacecillos se explica también por el hecho de que las referidas fibras de Müller no se disponen en líneas rectas, sino en series irregulares. Al abordar los ci-

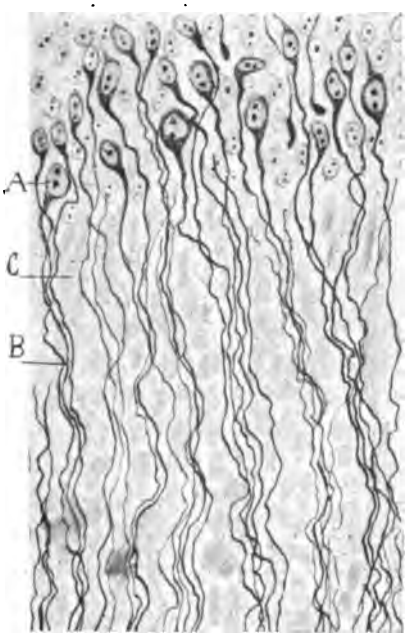


Fig. 29.—Corte tangencial algo oblicuo de la retina (embrión de pollo del quinto día): A, células ganglionicas; B, haces de axones de la capa de fibras ópticas; C, series de pies de las fibras de Müller.

lindros-ejes la región ó borde anterior de la retina, donde, según se advierte en la figura 30, C, reside el pedículo ocular, ingresan en éste, cambiando de rumbo, siempre enfrenados por la basal, es decir, por la continuación cerebral de la cutícula, y constituyendo en dicho pedículo un macizo fibrilar, igualmente desprovisto de toda suerte de corpúsculos intercalares. Este macizo representa el nervio óptico rudimentario.

Por lo demás, no todas las células gangliónicas de la retina llegan al período de madurez al mismo tiempo. Durante el tercer día, los solos neuroblastos aparentes yacen en el fondo y región no muy alejada del pedículo.

Adviértase que por delante de éste no existe ningún axon en fase de madurez (fig. 30); al cuarto y quinto día extiéndese la diferenciación hacia atrás y afuera, y en los siguientes se propaga á casi toda la membrana.

En cuanto á los demás elementos retinianos, no se colorean en las retinas embrionarias, circunstancia feliz, porque permite hacer un buen análisis de la evolución de los corpúsculos gangliónicos. Por lo que toca á la evolución postembrionaria de la membrana visual hemos expuesto ya en otros trabajos algunos datos, no desprovistos de interés (1).

Antes de terminar con el desarrollo de los centros cerebro-medulares, mencionemos un hecho fisiológico sobre el cual pensamos hablar más detenidamente en otro trabajo. Sabido es, después de nuestras investigaciones, las de Tello y las de Marinesco, que el armazón neurofibrilar es susceptible de transformarse profundamente bajo la acción del frío. Ahora bien; nuestras recientes experiencias demuestran que estos cambios sobrevienen ya en los embriones desde el cuarto día de la incubación. La transformación consiste en la creación, dentro del cuerpo celular, de recios hilos coloreables en negro, flexuosos y lisos, y separados por largos espacios de protoplasma incoloreable. Sorpréndese el fenómeno en casi todas las neuronas jóvenes, de cualquier género que sean, no siendo necesario para producirlo sino enfriar, á la temperatura ordinaria durante una hora, el huevo donde se contiene el embrión. Hasta nos ha parecido que el enfriamiento previo antes de la fijación con alcohol es siempre conveniente al estudio, por prestar mayor energía al teñido neurofibrilar. De todos modos, la susodicha alteración es poco aparente al nivel de las dendritas é inapreciable en el axon.

## IV.—NEURONAS DEL GRAN SIMPATICO

Del tercero al cuarto día de la incubación, imprégnanse las neuronas del simpático intervertebral, así como las pléyades de neuronas simpáticas del corazón, mediastino, intestino, etc. Desgraciadamente, hacia la fecha en que tales corpúsculos atraen el depósito metálico ha concluído ya la diferenciación neuronal del ectodermo y ganglios sensitivos, siendo, por consiguiente, imposible determinar con precisión el origen del simpático visceral. Sólo en alguna preparación hemos descubierto rastros de células simpáticas que enlazaban los ganglios simpáticos intervertebrales con las pléyades del corazón, pulmón é intestino.

Sea como fuere del origen de los elementos simpáticos, su formación es

(1) *Cajal: La Cellule.* Tom. IX, 1892, y *Journ. de l'Anat. et Physiol.*, 1896. Véase también: El retículo neurofibrilar de la retina. *Trab. del Laboratorio de Invest. biol.* Tom III, fasc. IV, 1904.

muy precoz. Ya al cuarto día de la incubación, muchos corpúsculos del simpático intervertebral han sobrepasado la fase neuroblástica, exhibiendo diversidad de figuras, aunque dominando la fusiforme y triangular. Como se advierte en la figura 31, que representa un corte longitudinal de un ganglio simpático incipiente, las células poseen varias expansiones, que corren en diversidad de orientaciones, dicotomizándose á menudo. En algunos corpúsculos adviértese una prolongación más recia que las otras, acabada brus-

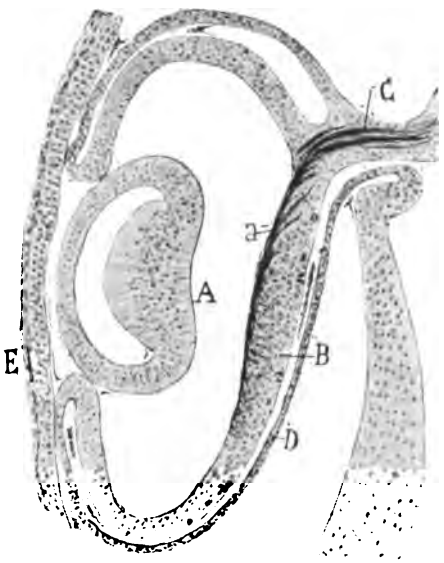


Fig. 30.—Corte del ojo de un embrión de pollo de las ochenta horas: A, cristalino; B, fondo retiniano de donde salen las fibras ópticas; D, capa pigmentaria; C, rudimento del nervio óptico; E, córnea; a, capa de fibras ópticas de la retina. (El corte es horizontal.)

camente por un pequeño ensanchamiento irregular (fig. 31, a), que semeja cono de crecimiento. Verosímilmente, trátase del axon en vías de estiramiento y evolución. Como acontece en los elementos sensitivos, durante estas fases tan tempranas, el armazón neurofibrilar del soma es todavía rudimentario, consistiendo en una brida ó puente coloreable, que enlaza entre sí las neurofibrillas de las expansiones. El núcleo, provisto de varios grumos nucleolares, yace marginal. Por lo demás, estas neuronas no forman todavía focos propiamente dichos, mostrándose entremezcladas de células mesodérmicas.

No estudiarèmos por ahora los focos simpáticos viscerales. Baste decir acerca de ellos que, durante el cuarto y quinto día de la incubación, una gran parte de las paredes cardíacas aparece sembrada de elementos nerviosos muy embrionarios, monopolares unos, bipolares otros, y sobre todo multipolares, y provistos de largas y complicadas expansiones engendradoras de un plexo complicado. Parecidas neuronas residen en torno del epitelio intestinal, alcanzando en ciertos puntos tal riqueza, que se dirían más abundantes que los corpúsculos conectivos. Pero de este tema trataremos más

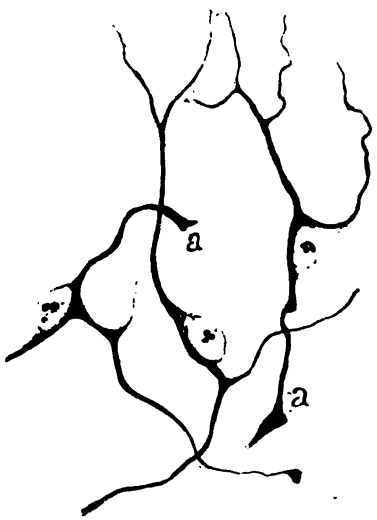


Fig. 31.—Células nerviosas diseminadas por el territorio mesodérmico donde ulteriormente se formará un ganglio simpático: a, expansión gruesa provista de cono de crecimiento.

prolijamente en otro trabajo. Impórtanos tan sólo consignar que las expansiones de los neuroblastos simpáticos, con ser éstos libres y yacer en pleno tejido mesodérmico, se producen también por igual mecanismo que los axones y dendritas de los neuroblastos centrales, es decir, por crecimiento y ramificación de tallos neurofibrilares nacidos del cuerpo neuronal.

**Nervios simpáticos de los mamíferos.**—La impregnación del armazón neurofibrilar de las neuronas simpáticas del embrión de conejo es muy tardía. En uno de dos centímetros y medio, todavía los somas del ganglio cervical superior carecen de selección por el depósito metálico, coloreándose casi exclusivamente los axones ó fibras de Remak, y preferentemente, y con superior energía, los cilindros-ejes llegados de los nervios motores craneales.

Importa, para la cuestión debatida, examinar la composición de los nervios nacidos en los focos simpáticos. Nosotros hemos explorado escrupulosamente la estructura de algunos ramos viscerales, y singularmente del ramo principal ascendente del ganglio cervical superior. Y el resultado ha sido confirmar en todas sus partes la fórmula clásica de organización de los cor-

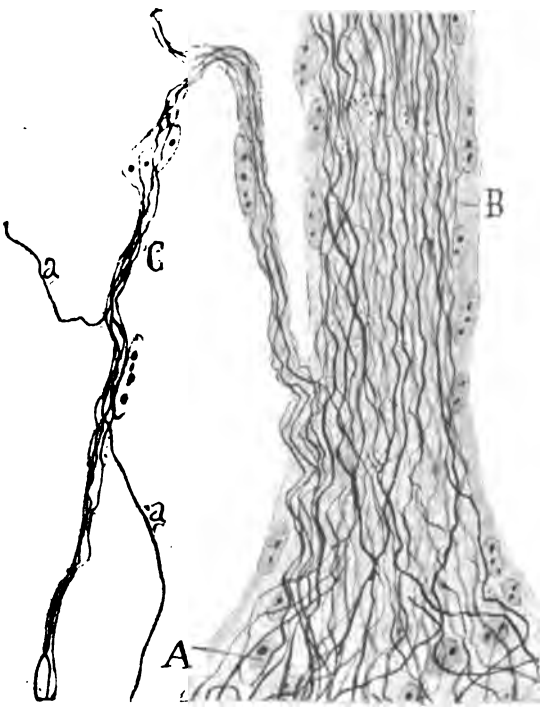


Fig. 32.—Cordón ascendente del ganglio cervical superior del gran simpático (embrión de conejo de dos centímetros y medio): A, ganglio; B, revestimiento mesodérmico del cordón ascendente; C, nerviecillo simpático visceral; a, fibras sueltas exentas de núcleos.

dones embrionarios. Conforme mostramos en la figura 32, C, los nervios simpáticos de los mamíferos constan primitivamente de axones desnudos, sin el menor rastro de núcleos intercalares. Células de revestimiento aparecen no más en la cubierta del cordón, asemejándose por completo á los corpúsculos conectivos inmediatos. Muy interesante es el hecho de que, mientras los axones intracordonales é intragangliónicos carecen de lemmoblastos ó de elementos marginales, los finos fascículos que recorren libremente el tejido conectivo ó la inmediación de las arterias los poseen, aunque poco numero-

sos. Trátase de núcleos alargados, provistos de varias granulaciones cromáticas y rodeados de escasa cantidad de protoplasma transparente, el cual se extiende á lo largo del haz nervioso (fig. 32, C). Las fibras sueltas (fig. 32, a), carecen por completo de corpúsculos de revestimiento; dado lo reciente de su formación no ha habido tiempo quizá para que las células de revestimiento sean atraídas.

## V.—ORIGEN DE LOS CORPUSCULOS ADVENTICIOS O LEMMOBLASTOS

¿Cuál es el origen de los lemmoblastos ó células de Schwan? En diferentes pasajes de este trabajo hemos mencionado la presencia, durante fases relativamente tempranas del desarrollo, ya en torno de los nervios, ya entre los paquetes ó haces nerviosos, bien, en fin, costeando los hacecillos de axones libres, intermusculares ó subcutáneos, de ciertas células alargadas, sin continuidad con la substancia conductriz, é idénticas, sin duda, á las que, por error de apreciación, los partidarios del poligenismo han considerado dispuestas en cadenas Indudable es también que tales elementos, multiplicándose activamente durante las ulteriores etapas del desarrollo, penetran en el espesor de los fascículos nerviosos y forman á cada axon un forro individual, ya medulado (fibras del sistema cerebro-espinal), ya amedulado (fibras simpáticas).

¿De dónde provienen estos corpúsculos?

Problema es éste ampliamente debatido desde hace más de treinta años, sin que se haya llegado hasta hoy á una solución definitiva y unánimemente aceptada.

Dos hipótesis principales se han defendido con igual energía y persuasión. Para ciertos embriólogos los elementos adventicios de los tubos nerviosos representarían simplemente células mesodérmicas errantes, atraídas por acciones quimiotácticas del axon, al cual quedarían ulteriormente subordinadas, protegiéndole con su protoplasma y elaborándole un forro aislador (vaina de Schwan). Según el parecer de los poligenistas, y hasta de ciertos monogenistas de renombre, los citados elementos serían de estirpe ectodérmica, emigrando activamente al través del mesodermo, al objeto de tomar parte en la formación de los nervios. Mas en cuanto se trata de puntualizar el paraje de la hoja externa de que tales células dimanan y el derrotero que siguen, las opiniones distan mucho de estar de acuerdo. Así Bethe y otros afirman que los neuroblastos periféricos provienen de la misma medula espinal; mientras que Harrison y Lenhossek prefieren invocar una procedencia extramedular, estimando probable la emigración de dichos

corpúsculos por el camino de los ganglios raquídeos. En fin, últimamente Kohn, coincidiendo parcialmente con Lenhossek, defiende la procedencia gangliónica de los lemmoblastos, afirmando que desde los ganglios sensitives, donde se multiplicarían activamente, invadirían el territorio de los nervios centrípetos y motores, para modelarse en axones.

Nuestro propósito no es discutir, ni menos resolver, un punto rodeado de tanta obscuridad. A nuestro juicio, faltan datos positivos de observación para fallar definitivamente el empeñado litigio. Los que poseemos se refieren pura y exclusivamente á las fases tardías de la evolución nerviosa; y precisamente los que serían decisivos para la cuestión que se discute, es decir, los referentes al desprendimiento y emigración de los lemmoblastos de sus yacimientos originarios (ectodermo, medula espinal, ganglios, etc.), son tan inciertos y se prestan á tan encontradas interpretaciones, que carecen de positivo valor. Declaremos desde luego que, á pesar de nuestros esfuerzos, nosotros no hemos podido sorprender jamás, durante el segundo día de la incubación en el pollo (métodos comunes), el menor indicio de emigración de neuroblastos intramedulares ó intraganglionarios, estimando que los hechos de esta índole descritos por Bethe y otros autores son fenómenos accidentales, inconstantes y de difícil apreciación.

La hipótesis emigratoria tropieza además con numerosas observaciones, si no contrarias, bastante embarazosas.

Citemos, entre otras:

1. Los lemmoblastos son mucho más abundantes y aparecen también antes en los pequeños hacecillos nerviosos periféricos (nervios musculares, simpáticos vasculares y cutáneos), que en los troncos de origen. Bajo este respecto, resultan muy expresivos los fetos de mamífero, donde se comprueba con la mayor facilidad que los troncos de los nervios musculares carecen, al principio, de todo corpúsculo intercalar, poseyendo sólo algunos elementos superficiales, mientras que los plexos de los finos nerviecitos, repartidos por los músculos, están guarnecidos de relativamente numerosos lemmoblastos. Sumadas, pues, las células perifascilares de los ramos nerviosos periféricos, componen un caudal muchísimo mayor que el observable al nivel de los troncos.

2. Los corpúsculos adventicios de los nervios embrionarios del pollo, cualquiera que sea la fase evolutiva estudiada, nunca aparecen más abundantes cerca de las supuestas fuentes de emigración neuroblástica (ganglios, medula, etc.), que en las regiones periféricas.

3. Tampoco se nota, respecto á la cuantía de los lemmoblastos pericordonales, diferencia alguna entre los troncos nerviosos motores, alejados de todo ganglio sensitivo (por ejemplo: hipogloso y motores oculares, porción motora del vago y del trigemino), y los cordones nerviosos sensitivos (porción sensiti-

va del vago, glosofaríngeo, etc.). El mismo Lenhossek ha representado un largo tronco del glosofaríngeo, donde no aparece ningún núcleo intercalar, no obstante la proximidad del foco nervioso. Este hecho no es, pues, favorable á la hipótesis de una procedencia intraganglionar de los lemmoblastos.

**4.** Nuestras observaciones escrupulosas y detenidas acerca del origen de las células adventicias de los axones periféricos, sueltos ó delgados, hacecillos nerviosos sensitivos y motores, nos han persuadido de que dichos corpúsculos no se originan por mitosis y emigración de neuroblastos preexistentes, sino más bien por sucesiva aproximación de corpúsculos mesodérmicos, que, influídos, al parecer, por atracciones quimiotácticas, acaban por precipitarse sobre los haces y rodearlos con su protoplasma. Bajo este aspecto es instructivo el examen de las figuras 5, 6 y 21, donde reproducimos los aspectos de las células conectivas en las inmediaciones de los axones periféricos en vías de crecimiento. No es que neguemos la posibilidad de multiplicación de los lemmoblastos; afirmamos solamente que las mitosis no son primitivas, ni aparecen durante las fases tempranas del desarrollo parejas nucleares dispuestas á lo largo del nervio, como anunciando reciente división.

**5.** Según hemos probado en otro trabajo (1), durante el proceso regenerativo de los nervios, los jóvenes axones, en estado de ramificación activa, marchan desnudos á través del tejido conectivo embrionario, atrayendo progresivamente corpúsculos mesodérmicos, los cuales, aplicándose ulteriormente á las fibras nerviosas, acaban por transformarse en lemmoblastos.

**6.** En fin, en las preparaciones procedentes, tanto de los embriones como de los animales adultos en vías de regeneración nerviosa, aparecen patentes todas las transiciones de forma somática y composición del núcleo entre los elementos conectivos embrionarios y los lemmoblastos.

Por lo expuesto se ve que nos inclinamos á la opinión clásica de Kölliker y His sobre el origen de los corpúsculos adventicios de los nervios. No damos, empero, la cuestión por enteramente resuelta. Ciertamente la técnica actual, fértil en recursos cuando se trata, por ejemplo, de diferenciar los corpúsculos nerviosos de los neuróglicos, no dispone de ningún reactivo capaz de distinguir con certeza un lemmoblasto de un elemento mesodérmico, ni un corpúsculo intraganglionar de revestimiento (células capsulares) de una célula conectiva emigrante. Mas, con todo eso, sería temerario excluir en absoluto la posibilidad de que, en los estados más tempranos de la evolución embrionaria (desde el primero al segundo día de la incubación en el pollo), sufriera el mesodermo la invasión difusa de una gran cantidad de corpúsculos ectodérmicos, especie de neuroglia periférica, susceptible de ser atraída

(1) *Cajal:* Mecanismo de la regeneración de los nervios, etc. *Trab. del Lab. de Inves. biol.* Tom. IV, cuad. 3.°, 1906.

por los axones preformados y de formar con ellos una especie de simbiosis, semejante á la que, según hemos consignado en otro trabajo, se establece entre las células sensitivas adultas y sus corpúsculos satélites endocapsulares. Mas, hoy por hoy, parécenos esta opinión muy poco probable.

## VI.—CONOS DE CRECIMIENTO TARDIOS OBSERVADOS EN LOS EMBRIONES Y FETOS DE MAMÍFERO

Dejamos advertido ya que nuestros estudios neurogénicos han recaído de preferencia en el pollo, á causa, tanto de la facilidad de procurarse embriones muy tempranos, cuanto de la constancia y energía de la impregnación argéntica En realidad, los embriones de conejo y de gato que nos hemos procurado, hallábanse harto adelantados para poder explorar las primeras fases evolutivas de las neuronas medulares y bulbares. Sin embargo, si prescindiendo del examen de los focos motores y sensitivos de organización casi acabada en los embriones de conejo que pasan de dos centímetros, convertimos nuestra atención á las células de asociación de núcleos relativamente tardíos, cuales son el cerebelo: la corteza del cerebro medio, los focos acústicos, protuberancia, etcétera, cabe sorprender todavía corpúsculos en fase neuroblástica ó poco alejados de esta fase, y, sobre todo, axones en vías de crecimiento y provistos de un abultamiento terminal muy aparente.

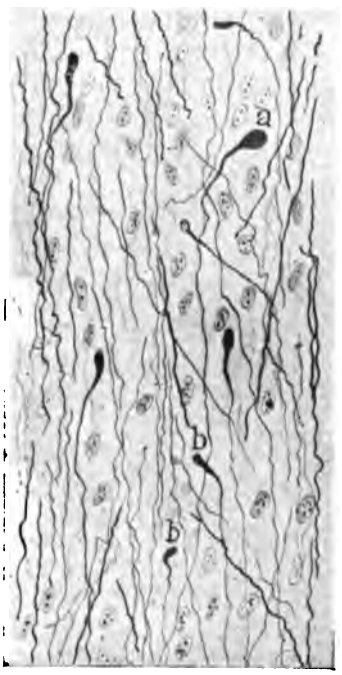

Fig. 33.—Trozo de la substancia blanca del cerebelo de un feto de gato de seis centímetros: a, maza gruesa de crecimiento; b, mazas menudas

Aun en los fetos de gato de seis centímetros es posible hallar en los citados focos (fig. 33, a, b), no pocas células y fibras atrasadas, guarnecidas de las susodichas excrecencias. Mencionemos como parajes especialmente abundantes en conos de crecimiento, el pedúnculo cerebeloso superior y medio, la capa granulosa del cerebelo, las olivas cerebelosas, el tubérculo acústico, etc. Lo más interesante que á este respecto podemos comunicar, es la observación de que los conos tardíos, errantes por la substancia blanca en vías de formación, no poseen

figura cónica como los pertenecientes á neuroblastos, sino forma de oliva ó botón terminal, absolutamente comparable á la maza final recientemente hallada por nosotros en los tubos nerviosos adultos en proceso de regeneración. Estas mazas afectan aspecto algo variable (ovóideo, olivar, fusiforme, etcétera), y dimensión muy diferente, que guarda cierta relación con el diámetro del axon. Así, vense mazas pequeñísimas y mazas relativamente grandes. En todo caso, la materia que las forma parece homogénea, coloréase intensamente por la plata y se continúa, á favor de un pedículo recio que se

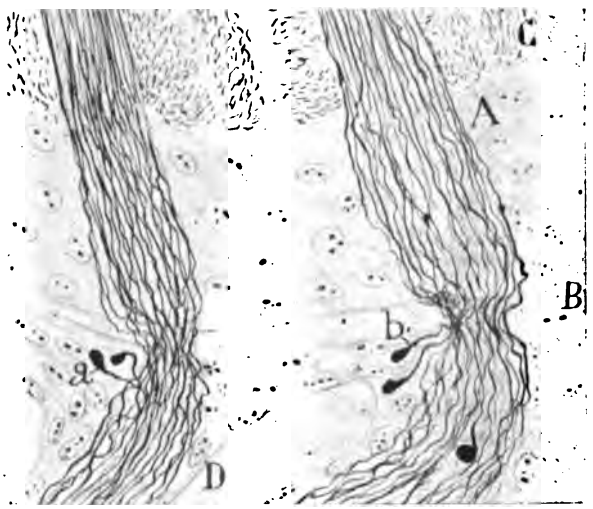


Fig. 34.—Radiculares del nervio vago á su emergencia del bulbo (embrión de conejo de 2,5 centímetros): A, radiculares; B, *pía máter;* C, substancia blanca del trigemino; D, forro neurilemático de los cordones nerviosos; a, mazas sensitivas atrasadas; b, mazas motrices

adelgaza progresivamente, con un axon terminal. En la figura 33 presentamos algunas mazas de diversas dimensiones, tomadas de la substancia blanca del cerebelo; nótese que carecen de cápsula envolvente.

En general, las vías nerviosas formadas de fibras gruesas de asociación, y, sobre todo, los nervios motores y sensitivos, cuya evolución, según se sabe, es muy temprana, no exhiben axones terminados en maza. De suponer es que en los fetos adelantados todos los cilindros-ejes hayan llegado á su destino. Sólo algunas excepciones hemos encontrado que merecen ser consignadas, porque nos revelan que no todo son facilidades en la progresión de los axones motores á través de la substancia blanca y de los tejidos perinerviosos.

El primer caso de demora emigratoria concierne al facial. La inmensa mayoría de sus radiculares, examinadas en los fetos de gato de seis centímetros, ha llegado rápidamente á la periferia, no retrasándose, al parecer, durante la complicada curva que traza el séptimo par en el espesor del bulbo. Sin embargo, en ocasiones, llegadas que son algunas fibras al principio de la primera curva (comienzo de la porción vertical intrabulbar), parecen vacilar y detenerse, trazando á veces alguna revuelta insólita, y, en fin, mostrando una recia maza terminal como atascada y detenida. En un corte hemos sorprendido cuatro de estos botones terminales, atollados en medio

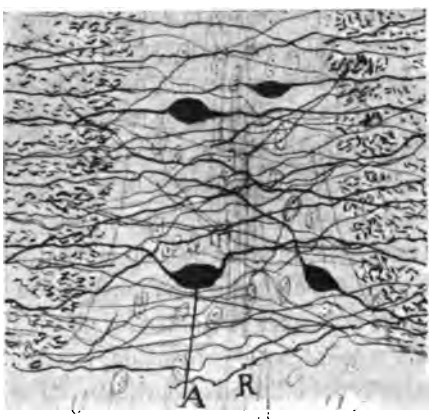


Fig. 35.—Región del rafe (parte posterior) del bulbo raquídeo del embrión de conejo de 2,5 centímetros: A, espesamento macizo en el trayecto de un axon; R, rafe donde existe un muro de células epiteliales antero-posteriores.

de las demás fibras radiculares. Por lo demás, la suposición del atasco no es más que una conjetura sugerida por lo accidental del encuentro de las referidas mazas, y por el volumen inusitado de las mismas, que recuerdan por completo las colosales excrecencias de los tubos retrógrados en los nervios en vías de regeneración. Pero claro es que cabría también interpretar el susodicho atraso emigratorio como simple consecuencia del hecho fisiológico de que en los focos motores ciertas neuronas se desarrollan muy tardíamente.

El segundo caso de mazas, al parecer retrasadas, presentámoslo en la figura 34 a, b, y se refiere á las fibras motrices del vago (feto de conejo de dos centímetros y medio). Nótese que todos los botones terminales se hallan por fuera de la basal y sobre la membrana conectiva exterior *(pía-máter* rudi-

mentaria), en la cual parece que los axones encuentran algún entorpecimiento. En la misma figura reproducimos también mazas de crecimiento sensitivas atascadas casi en el mismo lugar (a). Regla general: toda maza atrasada, además de alcanzar un buen tamaño, va precedida de una larga porción enreciada que disminuye progresivamente de diámetro hacia atrás.

Otra particularidad, que acaso se relacione con las dificultades que los axones tardíos hallan en su camino, mostramos en la figura 35, A. Aludimos á ciertos espesamientos voluminosos ofrecidos en su curso á través del rafe por algunas fibras de asociación. Tales espesamientos, que no hay que confundir con vacuolas ni varicosidades, son macizos, intensamente coloreables, y están formados por una suerte de apelotonamiento del armazón neurofibrilar. Lo más curioso es que, en su mayoría, residen cerca del tabique epitelial del rafe, es decir, junto á una valla de columnas rígidas, cuyos angostos intervalos, rellenos de antemano por los axones más madrugadores, deben constituir un serio obstáculo á la emigración de los conos más perezosos. En nuestro sentir (y esta opinión se basa, sobre todo, en recientes observaciones acerca del crecimiento de las fibras nerviosas regeneradas), todo botón terminal accidentalmente atascado crece desmesuradamente, pudiendo llegar á degenerar, á menos que una parte del material del acúmulo protoplásmico no acierte á filtrarse por entre los obstáculos que le detienen, proyectando una rama más adelante convertida, por reabsorción del citado acúmulo, en continuación del cilindro-eje primitivo. Por consiguiente, y haciendo aplicación al caso que nos ocupa de esta doctrina, las esferas colosales desarrolladas durante su trayecto á través del rafe en el espesor de ciertos gruesos axones de asociación, representarían pura y simplemente el residuo, no desaparecido todavía, de mazas terminales voluminosas temporalmente atascadas é inmovilizadas junto al tabique epitelial. Por lo demás, tales espesamientos de trayecto hémoslos observado también en otros centros, y particularmente en los axones de Purkinje del cerebelo. La rareza de esta disposición, el presentarse de preferencia al nivel de los rafes, el aparecer en los preparados mejor fijados, lo mismo que en los impregnados sin previo tratamiento con el alcohol, y, en fin, su gran parecido con los botones terminales extraviados de los nervios en vías de regeneración (botones que se colorean también por otros métodos), nos hacen desechar el pensamiento de que se trate de producciones artificiales.

## CONCLUSIONES

1.ª Cada célula nerviosa adulta proviene, según demostró His, y comprobamos nosotros, Lenhossek, Retzius, Harrison, etc., de las transformaciones de una sola célula ectodérmica primitiva ó neuroblasto.

2.ª Todo axon adulto representa pura y simplemente el fruto del crecimiento de la expansión primordial de un neuroblasto.

3.ª Igualmente, las bifurcaciones y ramas terminales del cilindro-eje no son otra cosa que proyecciones del protoplasma de éste, formadas sin el concurso de ningún elemento accesorio.

4.ª Las dendritas de las células nerviosas se producen con posterioridad al axon, generándose asimismo por vía de crecimiento del protoplasma somático y sin intervención de corpúsculos extraños.

5.ª Durante su curso por la substancia gris, el axon primordial está provisto de un cono de crecimiento, compuesto de eje neurofibrilar y cabo citoplasmático incoloro.

6.ª En los axones constitutivos de vías tardías de substancia blanca ó retrasados por causas accidentales, el cono terminal se modifica, convirtiéndose en botón ó maza final, órgano olivar de superficie lisa, en un todo comparable con el descubierto por nosotros en las fibras regeneradas de los nervios.

7.ª En ciertos casos, es decir, cuando el axon central ó periférico prepárase á dividirse ó acaba de bifurcarse, puede faltar el botón terminal, siendo reemplazado por puntas agudas ó espesamientos fusiformes.

8.ª El armazón neurofibrilar diferénciase ya desde el tercer día de la incubación en el embrión de pollo, iniciándose al nivel de la expansión ó axon rudimentario y corriéndose progresivamente á todo el cuerpo neuronal.

9.ª Dicha diferenciación neurofibrilar ocurre casi simultáneamente en las neuronas motrices y sensitivas, y poco después en los gruesos corpúsculos comisulares y funiculares. Por igual tiempo surge el armazón neurofibrilar de los focos motores y sensitivos del bulbo, así como de ciertos órganos sensoriales (retina).

10. Las células intercalares, tardíamente aparecidas entre los axones de los nervios, dimanan verosímilmente del mesodermo, y son atraídas por la actividad quimiotáctica de los axones neoformados.

11. Conforme muchos autores reconocieron, todas las vías de la medula, bulbo, cerebro medio, etc., sean de orden sensitivo ó sensorial, sean de categoría asociativa, se componen al principio de axones desnudos, absoluta-

mente desprovistos de núcleos. Por tanto, los corpúsculos neuróglicos, tardíamente emigrados á la substancia blanca, no pueden intervenir en la formación y crecimiento de los cilindros-ejes centrales.

**12.** Finalmente, el error de la teoría catenaria, sugerida por Beard, Dohrn, Balfour, Bethe y otros, para explicar la génesis de los nervios, y por Capobianco, Fragnito, Joris, Besta, Pighione, etc., para comprender la formación de nervios y corpúsculos nerviosos, es el fruto de la aplicación de métodos insuficientes, incapaces de mostrar correctamente la presencia de los axones embrionarios entre las formaciones mesodérmicas, ni la morfología de los neuroblastos y neuronas jóvenes (1).

(1) Estas conclusiones, así como las principales observaciones consignadas en este trabajo, han sido expuestas recientemente en el *XV Congreso Internacional de Medicina de Lisboa*, durante los días de 23 á 26 de Abril de 1906, en la sección anatómica.

# NOTAS PREVENTIVAS

SOBRE LA

# DEGENERACIÓN Y REGENERACIÓN DE LAS VÍAS NERVIOSAS CENTRALES

POR

S. R. CAJAL

---

Según es notorio, la mayoría de los poligenistas suponen que los corpúsculos de Schwan de los nervios *(lemmoblastos* de Lenhossek) poseen la categoría de verdaderos neuroblastos, es decir, de células de estirpe ectodérmica, destinadas á generar los tubos nerviosos del embrión y á regenerarlos en el adulto. Y añaden que la ausencia de semejantes células adventicias en los centros explica sencillamente el por qué las vías de substancia blanca de la medula y bulbo, accidentalmente interrumpidas, son incapaces de restauración.

Ciertamente, en los vertebrados inferiores, las vías centrales se regeneran en parte, según parecen demostrar las investigaciones de Masius y Vanlair, Fraise, Caporaso, Brown-Sequard, etc.; mas en los mamíferos y hombre, si hemos de dar fe á los trabajos concienzudos de Schiefferdecker, Barbacci, Homén, Kahler, Loventhal, Marinesco, etc., las vías nerviosas comprometidas por traumatismos ó trastornos morbosos, experimentan degeneraciones más ó menos graves y permanentes, pero jamás un proceso reconstructivo comparable al tan conocido de los cordones periféricos seccionados.

Este concepto de la irregenerabilidad intrínseca de los centros nerviosos, basado en numerosas observaciones, no representa, ni mucho menos, un argumento decisivo en pro del poligenismo; pero sugiere la idea de que los corpúsculos de Schwan desempeñan alguna misión en el trabajo regenerador.

Según resulta de mis investigaciones sobre el crecimiento y éxodo de los nervios periféricos neoformad s, el papel desempeñado por dichas células podría ser atraer y dirigir, mediante acciones quimiotácticas, los botones terminales, que hallarían de esta suerte un camino expedito hasta la periferia.

De todos modos, y por lo que se refiere al hecho de la irregenerabilidad de las vías centrales, la incapacidad del restablecimiento de las conexiones nerviosas preexistentes podría no ser atributo esencial, sino depender, conforme ha sugerido Stroebe, de obstáculos insuperables á la marcha y crecimiento de los axones neoformados.

Nuestras observaciones, insuficientes aún bajo ciertos respectos, nos permiten apoyar, sin embargo, resueltamente, según veremos luego, esta doctrina del experto anatomo-patólogo de Hannover. Como recurso técnico nos hemos servido del proceder del nitrato de plata reducido, que tan buen resultado nos diera en el estudio de las regeneraciones de los nervios, y que recientemente ha permitido también á Nageotte y Marinesco encontrar interesantes lesiones en la medula y ganglios de los tabéticos.

En esta nota daremos sucinta cuenta de los resultados de algunas pocas experiencias que estimamos típicas. Más adelante, y cuando completemos nuestras observaciones, expondremos el tema con detalles, acompañando á la descripción los dibujos correspondientes.

Hasta ahora, los experimentos aludidos han recaído únicamente en dos categorías de vías nerviosas centrales: las cintas ópticas y los cordones sensitivos y asociativos de la medula espinal.

## LESIONES DE LAS VÍAS ÓPTICAS

Se conoce bien, gracias á las revelaciones del método de Marchi y procederes ordinarios de teñido, el mecanismo de la degeneración mielínica del nervio óptico; mas no tanto el proceso destructivo de los axones interrumpidos.

Para estudiar este último hemos aplicado nuestro método (fórmula de fijación alcohólica) á las vías ópticas de conejos y gatos adultos, á quienes, con anticipación, fué extirpado un ojo.

He aquí los resultados:

Durante los tres ó cuatro días siguientes á la operación, el nervio y cinta ópticos separados de la retina ofrecen lesiones poco marcadas. Adviértese no más irregularidad del contorno de los axones y tal cual espesamiento local.

A los siete ú ocho días, las lesiones se acentúan, destacando perfectamente al nivel del kiasma los axones degenerados de los sanos, á causa de estas tres propiedades: color más obscuro, aspecto granuloso y presencia de infinidad de eminencias fusiformes, ovoides ó globulares, etc., dispuestas en rosario y apreciables en toda la longitud de las fibras interrumpidas, desde la herida del nervio hasta los cuerpos geniculados y tubérculo cuadrigémino

anterior. Este curioso aspecto moniliforme y arrosariado resulta tan característico y expresivo en las preparaciones bien coloreadas, que cabría utilizarlo, al igual de la revelación de las gotas grasientas (método de Marchi), para el análisis de la marcha y situación de las vías nerviosas en los centros. En cuanto á las neurofibrillas, no son ya perceptibles, habiendo sido reemplazadas por una substancia granulosa coloreada en pardo.

No obstante estos desórdenes, la continuidad del axon se mantiene á menudo. Las porciones espesadas hállansé unidas á favor de un puente granuloso, que se adelgaza mucho en ocasiones, pero no suele romperse. Con todo, en algunas pocas fibras inícianse ya las interrupciones, aunque son poquísimas y no fáciles de distinguir siempre de las discontinuidades accidentales ó por sección microtómica. En fin, la neuroglia intercalar ha proliferado mucho, ensanchándose notablemente los tabiques separatorios de los haces. En cuanto á la mielina, hállase fragmentada y en relación con células emigrantes, verosímilmente leucocitos, que acabarán por englobarla.

A los quince días, el aspecto moniliforme subsiste aún en los axones, que se impregnan más pálidamente y exageran su apariencia granulosa. En su mayoría muéstránse interrumpidos y flexuosos, y presentando, al lado de segmentos coloreables, otras porciones pálidas incapaces de teñirse. Ningún fagocito parece englobarlos, desapareciendo lentamente por una suerte de adelgazamiento y licuación progresivos.

En fin, al mes, límite á que han llegado nuestras experiencias, los axones han desaparecido en su mayoría. Sólo acá y allá subsisten aún algunos grumos fusiformes correspondientes á reliquias de los axones gruesos, que son los más resistentes. En medio de la ruina general sorpréndese, á veces, fibras pálidas poco alteradas, que acaso correspondan á los conductores centrífugos terminados en la retina y reconocidos por nosotros y Dogiel.

En suma: lo que caracteriza la degeneración de los axones centrales, por comparación con la de los nervios periféricos, es la lentitud de sus metamorfosis regresivas y el ningún papel desempeñado por la fagocitosis en su final destrucción.

## EXPERIMENTOS EN LA MEDULA ESPINAL

**Experiencia primera.**—Gato de una semana, á quien se seccionó casi completamente la medula lumbar. Cicatrización sin supuración. A los ocho días sacrificóse el animal y se examinó la herida, á beneficio de cortes longitudinales. La interrupción medular manteníase incólume, habiéndose labrado un hueco longitudinal en continuación con el ependimo. Las paredes de esta especie de quiste presentaban una recia corteza de tejido embriona-

rio inflamatorio, en cuyo espesor se terminaban las fibras de la substancia blanca y gris.

Examinados los cabos traumatizados de los cordones, encontráronse en ellos multitud de axones alterados y acabados en una bola terminal voluminosa, más ó menos penetrante en el interior del tejido cicatricial. Otros axones exhiben su recia esfera final dentro mismo de la substancia blanca. Estas bolas carecen de cápsulas, menos en la cicatriz, donde no es raro hallar algún elemento satélite circuyendo las citadas excrecencias. En un paraje del cordón posterior próximo á la lesión veíanse las ramas descendentes de las radiculares sensitivas engrosarse progresivamente, tornarse moniliformes y acabar por recios botones terminales lindantes con el tejido cicatricial. Ramificaciones de fibras en la trama conectiva neoformada, son raras; sólo en dos ó tres casos las hemos reconocido, consistiendo en bifurcaciones de axones relativamente finos, cuyas ramas se acercaban á la superficie quística.

Explorado el espesor de los cordones un poco por encima de la interrupción traumática, hállanse muchos axones sanos de forma cilíndrica y bien coloreados; pero destacan también muchos conductores de aspecto arrosariado, es decir, en donde alternan voluminosos espesamientos ovóideos ó fusiformes con porciones delgadas y cilíndricas. En ciertas fibras, dichos acúmulos, de materia argentófila, alcanzan enorme tamaño, apareciendo rodeados de un hueco donde parece acumularse mielina desintegrada; en otras los abultamientos yacen muy próximos y suelen ser menos voluminosos. En todos ellos se aprecian con más ó menos claridad las neurofibrillas del axon, frecuentemente separadas por vacuolas y como rechazadas hacia la periferia por la creación de alguna substancia neuroplasmática central. En fin, los referidos aspectos moniliformes se continúan á lo largo de los cordones durante grandes distancias; así, en el cordón posterior, se prosiguen durante muchos centímetros hacia arriba. No es dudoso que todos los axones, dotados de espesamientos y esferas, han perdido sus relaciones con la célula de origen y sufren la primera fase de un proceso degenerativo, que en la medula se desarrolla más tardíamente que en los nervios periféricos.

En cuanto á las neuronas, ofrecen singular resistencia á la degeneración. Cerca de la herida, afectan casi perfecta normalidad, reconociéndose fácilmente sus neurofibrillas, así como sus grumos cromáticos (método de Nissl). Sólo en las fronteras de la cicatriz, ó en el espesor de ésta, aféctanse más ó menos, presentando hinchazón esferoidal del soma, núcleo tangencial, y una red neurofibrillar áspera, granulosa y difícilmente perceptible. Las más alteradas ofrécense como una masa esferoidal granulosa de que parten pálidas y delgadas dendritas.

En fin, examinando la cicatriz misma, nótanse en ella dos partes bien

deslindadas: una conectiva, formada por la multiplicación de la *pía*, y más ó menos penetrante en la interrupción medular, y otra inferior, al parecer creada á expensas de la neuroglia y donde se hallan multitud de esos cuerpos esféricos homogéneos ó granulosos, á veces de gran tamaño, formados á menudo por cuerpos amiláceos. Por su colorabilidad, su continuidad con los axones durante la fase inicial y otras propiedades, es indudable que tales esferas representan espesamientos de cilindros-ejes degenerados y destruídos por la acción traumática. Su independencia resulta de la reabsorción del filamento intermediario.

En suma: á los ocho días de traumatizada la medula espinal apenas se descubren en sus axones sino fenómenos degenerativos; el proceso regenerador se inicia más tardíamente.

**Experiencia segunda.** – Gato joven á quien se practicó una hemisección lateral de la medula lumbar. Cicatrización por primera intención. El examen histológico practicóse veinte días después del traumatismo.

El lugar de la herida reconocíase ya macroscópicamente por la creación de un quiste y la presencia de restos hemorrágicos. Dicho quiste, tapizado por una prolongación del epitelio ependimal, ofrecía en ciertos puntos recias paredes de tejido embrionario donde pululaban hacecillos de fibras nerviosas, destacaban los consabidos cuerpos esféricos y remataban muchos botones terminales.

El hecho más interesante que importa consignar consiste en la existencia de arborizaciones nerviosas neoformadas, cuyas ramas se diseminaban por entre las células de la cicatriz, llegando algunas hasta las fronteras del hueco quístico. Las fibras ramificadas pertenecen á todos los cordones; pero abudan singularmente en el área sensitiva del posterior y en el espesor del ventral. Trátase de axones por lo común espesos, no moniliformes, que, engruesándose un tanto, penetran en la cicatriz, se dicotomizan en ángulos amplios; sus ramas, de dirección variable y á menudo contrapuestas, se descomponen en nuevas ramillas flexuosas y de curso laberíntico. Algunos de estos ramos secundarios parecen tropezar con la pared quística y se revuelven sobre sí mismos, caminando muy complicadamente. En fin, durante su itinerario intracicatricial, las citadas ramificaciones, así como su tronco de origen, carecen de forro medular y de núcleos marginales. Representan, pues, evidentemente la arborización terminal neoformada de cilindros-ejes de los cordones mutilados por el traumatismo.

Por lo demás, en el espesor de la cicatriz perduran todavía los cuerpos esféricos, algunos de los cuales aparecen rodeados por fagocitos; y en la substancia blanca muéstranse aún axones arrosariados ó en vías de degeneración, bien que más granulosos y más débilmente impregnables que en los teñidos ocho días después de la operación. Tampoco faltan, tanto en la ci-

catriz como en pleno cordón, las citadas mazas de crecimiento, al parecer en vías de progresión De algunas de ellas brotan una ó varias ramas, sucesivamente divididas y penetrantes en la cicatriz. Tales formas, de que en nuestros preparados existen muchas variantes, representan verosímilmente el tránsito de la fase de *fibra en botón*, que crece en el sentido del axon, á la de *amiboidismo divisorio*, ó sea al estado en que el citado botón, llegado á su destino, se reabsorbe para generar una arborización provisoria ó definitiva.

**Experiencia tercera.**—Gato de pocos días que sufrió una hemisección de la medula lumbar. Sacrificóse el animal treinta y seis días después de la operación. Sus cabos medulares aparecían interrumpidos por una masa cicatricial, dentro de la cual existía un quiste prolongado en sentido axial. Una de las raíces posteriores mostrábase cortada entre el ganglio y la medula.

El examen micrográfico de la cicatriz comprobó la delgadez excesiva de ésta, en muchos puntos reducida á débil lámina neuróglica aforrada por el epitelio ependimal. En algunos parajes la formación cicatricial, algo más robusta, penetraba en plena substancia blanca y exhibía poquísimos globos independientes, resto de los numerosos de la primera época.

Dato interesante y expresivo: las fibras neoformadas, así como las terminadas en bola dentro de la cicatriz, han disminuído considerablemente; diríase que los axones y arborizaciones neoformadas, después de un período de lucha encaminado á franquear el depósito quístico ó ladearle, han sufrido un proceso de atrofia y reabsorción. Hasta las fibras moniliformes de las cadenas han desaparecido en gran parte; sólo acá y allá se reconocen á lo largo de las vías nerviosas algunas esferas pálidas, granulosas, en su mayoría libres, reliquias sin duda de axones degenerados, cuyas porciones, sucesivamente adelgazadas, acabaron por reabsorberse. Sin embargo, examinando prolijamente cada corte, se hallará de vez en cuando algún globo voluminoso, de que surge todavía un fino y pálido hilo longitudinal.

Es muy interesante el comportamiento de las fibras persistentes de la substancia blanca en sus lindes con la cicatriz limítrofe del quiste. A este nivel, casi todos los axones se arquean bruscamente y penetran en el eje gris, donde ó acaban ó comienzan. Esto quiere decir que la rama ascendente ó descendente de los axones funiculares que el instrumento cortó ha desaparecido, manteniéndose solamente la rama útil, es decir, la que establece conexiones con neuronas normales. En virtud de este proceso de reabsorción de lo superfluo, estimamos probable que algunas colaterales de la substancia blanca se conviertan, reabsorbida la continuación longitudinal del conductor, en ramas terminales.

No menos expresivo resulta, á este respecto de la economía de materia, el comportamiento de las radiculares sensitivas junto á la cicatriz. En los

cortes tangenciales del cordón posterior, apreciase que, cuando la raíz sensitiva aborda la substancia blanca, no existe bifurcación, mostrándose no más la rama (ascendente ó descendente) orientada en sentido contrapuesto á la lesión. En algunas fibras, empero, la rama del lado enfermo subsiste, aunque reducida á hebra fina y pálida, y acaso en vías de reabsorción.

Hemos dicho ya que en la actual experiencia el escalpelo seccionó también una raíz posterior. En nuestros preparados adviértese con claridad que esta porción postganglionar de la raíz ha sufrido un proceso de regeneración activa, engendrando un neuroma cicatricial perfectamente idéntico al de los nervios seccionados. Este neuroma, donde se veían infinitos hacecillos nerviosos amedulados, dispuestos en plexo y diseminados por una trama conectiva espesa de origen neurilemático, avanzaba hacia el eje raquídeo y penetraba bajo la forma de cuña entre los labios de la herida medular, abultando en la pared lateral del quiste ependimal, pero sin invadir la trama cicatricial gliomatosa ó de estirpe ectodérmica. Entre ella y el neuroma aparecía una frontera separatoria, representada, sobre todo, por la brusca cesación de los haces conectivos ó colagenos, ausentes por completo en las fronteras del quiste.

En cuanto á las neuronas, preséntanse casi normales hasta los bordes de la cicatriz, sin exhibir la menor señal de multiplicación.

En suma: incompletas y todo estas experiencias, parecen probar: primero, que los axones de las raíces posteriores (porción interna) y substancia blanca medular son susceptibles de regeneración, mostrando botones de crecimiento y arborizaciones y ramas neoformadas; segundo, que la creación del quiste intramedular, y acaso también la falta de células capaces de segregar substancias quimiotácticas rectoras del éxodo de los nuevos axones (ú otras condiciones ahora indeterminables), hacen fracasar el proceso restaurador, atrofiándose los brotes nerviosos y manteniéndose en definitiva solamente las porciones de los conductores que establecen conexiones interneuronales.

Madrid 25 de Mayo de 1906.

# ÍNDICE DEL TOMO IV

Páginas.

*S. R. Cajal:* Tipos celulares de los ganglios sensitivos del hombre y mamíferos. (Con 20 grabados) ..... 1
*Pi y Suñer:* La antitoxia renal ..... 29
*S. R. Cajal:* Las células estrelladas de la capa molecular del cerebelo y algunos hechos contrarios á la función exclusivamente conductriz de las neurofibrillas. (Con dos grabados) ..... 37
*Francisco Tello:* Terminaciones sensitivas en los pelos y otros órganos (Con 10 grabados) ..... 49
*S. R. Cajal:* Las células del gran simpático del hombre adulto. (Con 14 grabados) ..... 79
*Francisco Tello:* Terminaciones en los músculos estriados. (Con ocho grabados) ..... 105
*S. R. Cajal:* Coloración de la fibra muscular por el proceder del nitrato de plata reducido. (Con un grabado) ..... 115
*S. R. Cajal:* Mecanismo de la regeneración de los nervios. (Con 30 grabados) ..... 119
*Pi y Suñer:* La antitoxia renal ..... 211
*S. R. Cajal:* Génesis de las fibras nerviosas del embrión y observaciones contrarias á la teoría catenaria. (Con 34 grabados) ..... 227
*S. R. Cajal:* Notas preventivas sobre la degeneración y regeneración de las vías nerviosas centrales ..... 295

# TRAVAUX

DU

# LABORATOIRE DE RECHERCHES BIOLOGIQUES

## DE L'UNIVERSITÉ DE MADRID

(CONTINUATION DE LA «REVISTA TRIMESTRAL MICROGRÁFICA»)

PUBLIÉS PAR

S. RAMÓN CAJAL

*Professeur à la Faculté de Médecine de Madrid.*

TOME V

(X DE LA «REVISTA TRIMESTRAL MICROGRÁFICA»)

*Fascicules 1° et 2°=Avril, 1907*

MADRID

IMPRIMERIE ET LIBRAIRIE DE NICOLÁS MOYA

*Garcilaso, 6, y Carretas, 8.*

1907

# SOMMAIRE

## TRAVAUX ORIGINAUX

**S. R. Cajal et R. Illera:** Quelques nouveaux détails sur la structure de l'écorce cérébélleuse.

**S. R. Cajal:** Notes microphotographiques.

**S. R. Cajal:** Les métamorphoses précoces des neurofibrilles dans la régénération et la dégénération des nerfs.

# TRAVAUX

DU

# LABORATOIRE DE RECHERCHES BIOLOGIQUES

## DE L'UNIVERSITÉ DE MADRID

(SUITE DE LA «REVISTA TRIMESTRAL MICROGRAFICA»)

PUBLIÉS PAR

S. RAMÓN CAJAL

*Professeur à la Faculté de Médecine de Madrid.*

---

TOME V

(X DE LA «REVISTA TRIMESTRAL MICROGRÁFICA»)

---

MADRID

IMPRIMERIE ET LIBRAIRIE DE NICOLAS MOYA

*Garcilaso, 6, y Carretas, 8.*

1907

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

# INDEX DU TOME V

Pages.

*S. R. Cajal et R. Illera:* Quelques nouveaux détails sur la structure de l'écorce cérébelleuse. (Avec 9 gravures)..... 1
*S. R. Cajal:* Notes microphotographiques. (Avec 6 gravures)..... 23
*S. R. Cajal:* Les métamorphoses précoces des neurofibrilles dans la régénération et la dégénération des nerfs. (Avec 23 gravures).... 47
*S. R. Cajal:* Note sur la dégénérescence traumatique des fibres nerveuses du cervelet et du cerveau. (Avec 4 gravures).. ..... 105
*F. Tello:* Dégénération et régénération des plaques motrices après la section des nerfs. (Avec 16 gravures)..... 117
*S. R. Cajal:* L'appareil réticulaire de Golgi-Holmgren coloré par le nitrate d'argent. (Avec 1 gravure)..... ..... 151
*D. Sánchez:* L'appareil réticulaire de Cajal-Fusari des muscles striés. (Avec 3 gravures)..... 155
*S. R. Cajal:* Nouvelles observations sur l'évolution des neuroblastes avec quelques remarques sur l'hypothèse neurogénétique de Hensen-Held. (Avec 16 gravures)..... 169
*S. R. Cajal:* Quelques formules de fixation destinées à la méthode au nitrate d'argent..... 215
*F. Tello:* La régénération dans les fuseaux de Kühne. (Avec 2 gravures)..... 227
*F. Tello:* La régénération dans les voies optiques. (Avec 5 gravures). 237

# QUELQUES NOUVEAUX DÉTAILS SUR LA STRUCTURE DE L'ÉCORCE CÉRÉBELLEUSE

PAR

S. R. CAJAL — Professeur d'histologie à la Faculté de Médecine de Madrid.

ET

R. ILLERA — Asistant au Laboratoire d'histologie à la Faculté de Médecine de Madrid.

---

Il existe peu de centres nerveux dont on connaisse si bien la fine structure comme le cervelet.

Après l'emploi des anciennes méthodes de Golgi et d'Ehrlich avec lesquelles, malgré leur inconstance, on fit un nombre si considérable de découvertes, on fait usage aujourd'hui des méthodes néurofibrillaires de Cajal et de Bielschowski, qui ont confirmé les faits essentiels des descriptions anciennes basées sur les procedés de coloration plasmatique et ont permis d'apporter des nouveaux détails de structure.

Sur les points essentiels de la structure cellulaire, nos études ne font que confirmer les récentes descriptions de Cajal (1), de Bielschowski et Wolf (2) dans les mammifères et l'homme. Dans ce domaine (à part la question des réseaux intercellulaires remise à l'ordre du jour sans cause justificative par ces deux derniers auteurs), il ne reste que quelques nouveaux détails à trouver, en examinant l'écorce cérébélleuse dans les differents vertébrés. Ces recherches ne sont pas encore terminées; néanmoins, en attendant la fin du travail, nous allons décrire quelques particularités que nous avons rencontré dans le cervelet des oiseaux et des mammifères.

*Indications techniques.* — Nous avons employé pour ces observations une de des formules conseillées par Cajal, celle à fixation préalable à

(1) *Cajal:* Un sencillo método de coloración selectiva del retículo protoplásmico y sus efectos en los diversos órganos nerviosos. *Trab. del Lab. de Invest. Biol.*, tomo I, 1903.

— Las células estrelladas de la capa molecular del cerebelo, etc. *Trab. del Lab. de Invest. Biol.*, t. IV, 1905.

(2) *Bielschowski u. Wolff:* Zur Histologie der Kleinhirnrinde. *Journ. f. Psychol. u. Neurol.*, Bd. IV. 1904.

*Bielschowski:* Die histologische Seite der Neuronlehre. *Journ. f. Psychol. u. Neurol.*, Bd. V, 1905.

*Wolff:* Neue Beiträge zur Kenntniss des Neurons. *Biol. Centralblatt*, Bd. XXV, N.° 20, 21, 22, 1905.

l'alcool, qui présente l'avantage d'imprègner très bien les *corbeilles* de Purkinje et en général toutes les fibres nerveuses du cervelet (fibres grimpantes, fibres moussues, cylindres-axes de Purkinje, &.). Nous fixons tout d'abord le morceau dans de l'alcool au 50 pour 100 pendant quatre à six heures, puis, nous l'inmergeons pendant 24 heures dans de l'alcool absolu.

La solution de nitrate d'argent généralement employée est au 1,50 pour 100, sauf dans les très petits cervelets, où nous avons employé la proportion 0,75 pour 100. Les pièces restent généralement pendant six jours dans l'étuve à 35 degrès.

La réduction du nitrate d'argent s'effectue comme d'ordinaire dans le mélange d'acide pirogallique et de formol. On peut également faire usage de l'hidrochinone qui dans le cervelet des oiseaux produit une grande quantité de nuances différentes.

La première formule (fixation simple dans du nitrate d'argent au 1,50 pour 100) est absolument nécessaire pour l'imprégnation des arborisations terminales des fibres moussues et des néurofibrilles des grains.

La fixation à l'alcool avec trois ou quatre gouttes d'ammoniaque donne souvent des résultats très bons. Néanmoins, chez les petits cervelets la simple fixation alcoolique évite mieux que les fibres nerveuses n'apparaissent trop pâles, comme il arrive souvent avec l'ammoniaque. Voici maintenant les résultats de nos recherches:

**I. Cellules et corbeilles de Purkinje déplacées.**—Les recherches de l'un de nous (1), avaient démontré l'existence, chez un certain nombre d'animaux, de cellules Purkinje déplacées, c'est-à dire, de corpuscules de ce genre qui, au lieu de se trouver logés entre les couches plexiforme et celle des grains, siégent dans divers étages de la couche plexiforme.

L'application de la méthode de Cajal nous a permis d'observer des cellules de Purkinje déplacées chez quelques oiseaux, notamment chez le *Serinus meridionalis* Bp. Ces corpuscules sont piriformes, de la même grandeur ou un peu plus grands que les ordinaires, et se trouvent placés plus ou moins haut dans la couche plexiforme, principalement au niveau de l'union du tiers interne avec le tiers moyen. Ces cellules presentent un soma allongé, une expansion épaisse ascendante qui, à peu de distance, se divise en deux, en formant une arborisation dendritique pareille à celle des corpuscules normaux, et le cylindre-axe qui, sortant du pôle inférieur, traverse la couche des grains pour se perdre dans la substance blanche.

Mais la particularité la plus intéressante, concerne la corbeille peri-

(1) *S. R. Cajal:* Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados, tomo II, 1ere partie.

cellulaire, qui est également déplacée et offre quelques propriétés particulières. En général (v. fig. 1, A), cette corbeille a un nombre moindre de ramifications que les ordinaires. Ces ramifications nerveuses proviennent généralement du cylindre-axe des cellules étoilées qui se trouvent dans le tiers moyen de la couche moléculaire. Très souvent les branches nerveuses descendent avec la tige dendritique (à laquelle elles sont acco-

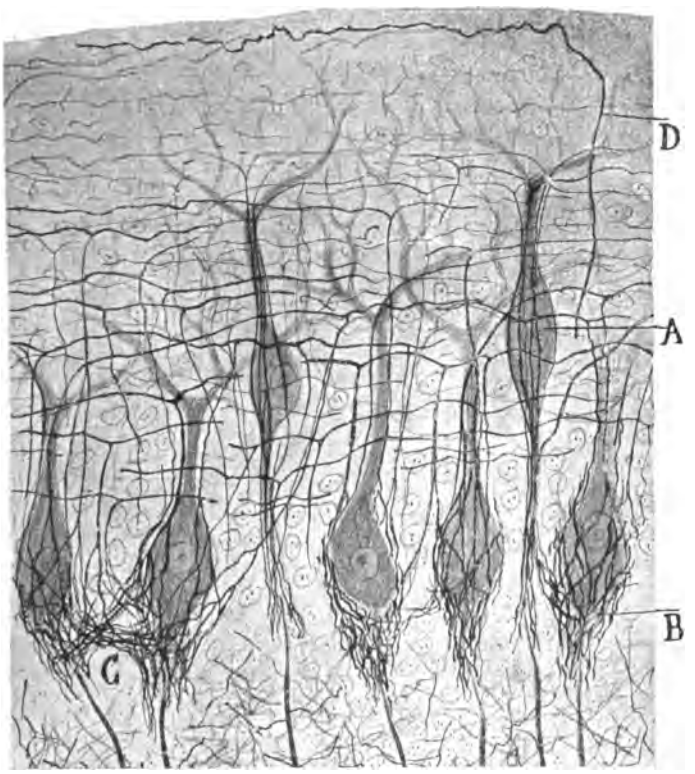


Fig. 1. — Couche moléculaire du cervelet d'un passereau. — A, cellule de Purkinje deplacée; B, corbeille ordinaire; C, corbeilles enlacées; D, fibre grosse venant de la substance blanche.

lées), revêtent le corps cellulaire en s'écartant les unes des autres et finalement, au niveau de l'origine de l'expansion nerveuse, elles convergent de nouveau en entourant celle-ci d'un faisceau fibrillaire très long qui se termine entre la couche moléculaire et la couche des grains, généralement à une hauteur un peu plus grande que les faisceaux des corbeilles ordinaires de Purkinje (fig. 1, A). Ce faisceau, qui accompagne pendant un trajet si long le cylindre axe, peut à son tour être accom-

pagné à des hauteurs différentes, par des branches nerveuses issues des fibres transversales plus inférieures. Il n'est par rare de voir qu'une de ces branches descendentes, après avoir été placée à côté du cylindre-axe du corpuscule déplacé pendant un petit trajet, s'en écarte pour terminer en une corbeille ordinaire.

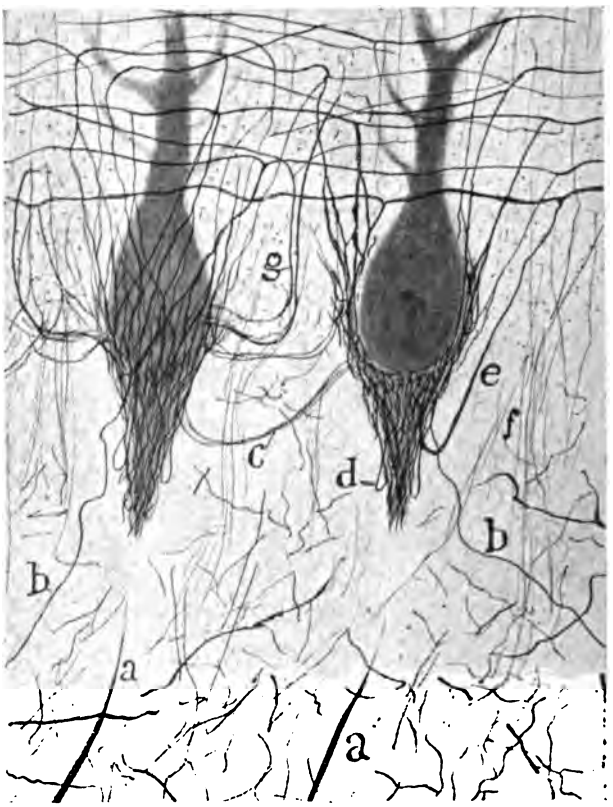


Fig. 2. — Corbeilles terminales des cellules de Purkinje de la calandre. — *e*, *d*, *g*, branches formant des ansos ; *c*, fibres reliant deux nids terminaux ; *a*, axon de Purkinje ; *b*, fibre grimpante.

Pendant le trajet du cylindre-axe à travers la couche plexiforme, celui-ci n'a pas de myéline et partant il est mince et pâle. Cette particularité confirme l'idée déjà émise par l'un de nous, savoir, que le segment initial du cylindre-axe des cellules de Purkinje a la valeur fonctionelle d'une dendrite, puisqu'il se met en rapport avec les arborisations terminales descendantes des cylindres-axes des cellules étoilées.

*Corbeilles ordinaires.* — Nous avons confirmé par la nouvelle méthode

la description déjà ancienne que l'un de nous avait faite (1), des corbeilles ordinaires des oiseaux.

Employant la méthode à l'acide osmique et aussi celle de Golgi, Cajal fit la découverte que chez les oiseaux le nid ne termine pas brusquement, comme chez les mammifères au-dessous des cellules de Purkinje, mais qu'il se continue pendant un trajet plus ou moins long sous forme d'un faisceau ou d'un pinceau de branches descendentes qui accompagnent la portion médullée du cylindre axe. L'axon est placé exactement dans

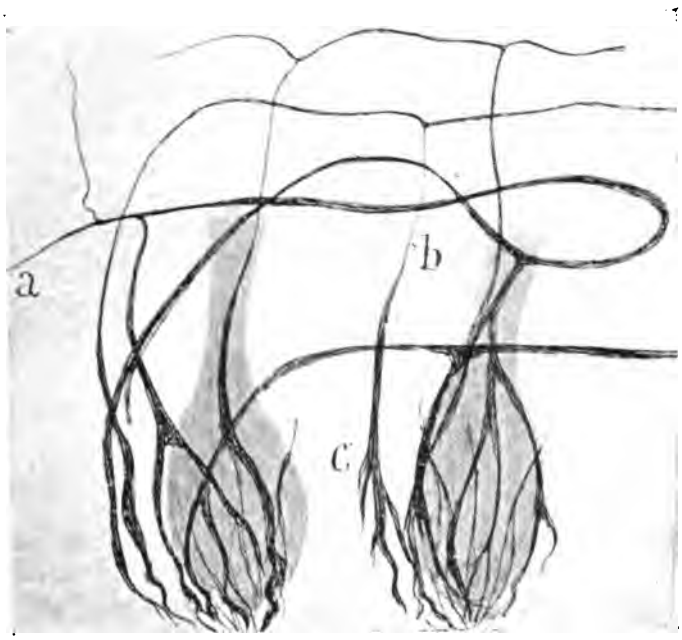


Fig. 8. — Corbeilles de Purkinje chez la poule. — *a*, axon très mince dans sa portion initiale; *b*, retrecissement initial des branches descendantes; *c*, arborisation terminale.

l'axe de ce pinceau, dont l'orientation détermine également celle de cette expansion. Dans nos préparations on remarque aussi, que dans certains points, en plus de la corbeille et du faisceau individuel, on trouve la corbeille et le faisceau composés, c'est-à-dire, que les faisceaux qui proviennent de deux ou trois corbeilles s'unissent à la partie inférieure en un seul pinceau qui contient également dans son intérieur plusieurs cylindres axes de Purkinje. Quelquefois les paniers apparaissent unis par des faisceaux transversaux qui en s'entrecroisant donnent lieu à la formation

(1) *Cajal : Internat. Monatschr. f. Anat. u. Physiol.*, Bd. VI, 1888.

de chiasmes et plexus compliqués. Ces faisceaux horizontaux proviennent parfois de deux ou trois pinceaux voisins (fig. 1). Lorsque les faisceaux horizontaux sont très épais, les corbeilles s'aplatissent et prennent l'aspect d'un plexus continu.

En outre des corbeilles ordinaires à grand nombre d'arborisations terminales, on en trouve également quantité qui sont bien moins compliqués, car elles sont seulement composées par trois ou quatre branches nerveuses qui descendent à peine par dessous le corps cellulaire.

Quant au cours, grandeur, &., des cylindres-axes des cellules étoilées et des branches qui forment les corbeilles, nous avons verifié les descriptions de Cajal, confirmées elles mêmes dans leurs points essentiels par Bielschowski et Wolff. Dans nos préparations d'oiseaux, la portion initiale du cylindre-axe est également très mince et presque invisible; ce cylindre devient progressivement plus gros jusqu'à atteindre le maximum d'épaisseur dans quelques branches descendantes destinées à la formation des nids. Cette particularité, sur laquelle a souvent insisté Cajal, à cause de l'importance théorique qu'elle a, prouve, qu'au niveau des étranglements initiaux des cylindres-axes le néuroplasme est l'organe conducteur presque unique (on peut s'en convaincre en comparant une préparation neurofibrillaire avec une préparation d'aprés la méthode Golgi). Non seulement Retzius, mais aussi Verworn (1), Schiefferdecker et Wolff (2) admettent aujourd'hui que le néuroplasme ne s'interrompt pas au niveau des étranglements, tandis que Bethe soutient que ces portions amincies du cylindre-axe ne contiennent qu'un faisceau neurofibrillaire.

Au point de vue de l'accroisement successif de la charpente neurofibrillaire des branches nerveuses destinées à la formation des paniers, il convient de citer le cervelet du poulet. Cet animal est probablement celui où les cylindres-axes horizontaux des cellules étoilées sont le plus robustes, et les branches destinées à former les nids (lesquelles, comme on voit dans la fig. 3, *c*, terminent en une huppe fibrillaire) sont les plus épaisses. Dans ces préparations, on peut également confirmer que la minceur initiale du cylindre-axe n'est pas une propriété exclusive de ce prolongement, mais qu'elle apparait très prononcée, dans presque toutes ses ramifications, principalement dans les branches descendantes destinées aux nids (fig. 3, *b*). Par contre, chez le poulet, les cylindres-axes de Purkinje et surtout les fibres grimpantes sont très minces.

Chez les oiseaux, les fibres transversales qui forment les corbeilles, ainsi que les branches qui y vont, sont relativement minces, mais en

(1) *Verworn*: Das Neuron in Anat. u. Physiol. *Jena 19.*

(2) *Wolff:* Ueber die Continuität der perifibrillar Neuroplasma. *Anat. Anz* Bd. 33, 1908.

compensation, le nombre de ramifications des nids et des faisceaux descendants est bien plus considérable. Il faut aussi remarquer que vers la pointe du pinceau, quelques branches forment des anses et se dirigent de nouveau vers le corps cellulaire (fig. 2, *d*). Chez la calandre, où cette disposition est très apparente on voit que la portion initiale du cylindre-axe de Purkinje est tellement subtile qu'on ne peut pas l'apercevoir même avec les meilleurs objetifs (fig. 2, *a*) et alors, il parait que cette expansion commence à une certaine distance du pinceau. Dans la région latérale de ce dernier, se glisse souvent la fibre grimpante qui est généralement très mince (fig. 2, *b*).

Quant à la constitution intime et à la disposition générale de la corbeille de Purkinje nous ne pouvons rien ajouter aux descriptions déjà anciennes de Cajal et de Kölliker sur ce sujet. Il n'est plus nécesaire d'affirmer que tous ces réseaux nerveux péricellulaires si compliqués, signalés depuis longtemps par Held et récemment par Bethe, Auerbach, Bielschowski, Wolff et Lache (1), ainsi que les prétendues communications entre le plexus nerveux et les neurofibrilles de l'intérieur du corps cellulaire de Purkinje, n'apparaisent jamais dans nos préparations ni dans celles des auteurs qui comme v. Gehuchten, Lenhossek, London (2), ont appliqué la méthode du nitrate d'argent reduit à l'étude du cervelet. D'après notre opinion, ni la méthode de Bethe ni celle de Bielschowski sont très propres à l'analyse des dispositions terminales des fibres nerveuses, parce que souvent, non seulement elles imprègnent les neurofibrilles, mais aussi les expansions neurogliques et les productions artificielles dues à la coagulation et à la putréfaction des substances pericellulaires. Il ne faut pas non plus oublier, comme le fait remarquer si à propos Mahaim (3), que Bielschowski, pour arriver à obtenir de bons résultats avec sa méthode, a besoin de fixer les préparations 24 heures après la mort, quand la décomposition des tissus est déjà commencée et que le neuroplasme se trouve profondement altéré.

Il est vraiment singulier que dans les préparations d'après la méthode de Bielschowski que nous possédons (grâce à la génerosité de l'inventeur du procedé), nous ne trouvons absolument aucun de ces réseaux neuroplasmatique et nerveux que Wolff décrit dans les corbeilles, arborisations grimpantes et autres régions du cervelet; dans ces coupes (très bien reussiés du reste), on ne voit que ce qu'on connaît depuis longtemps sur la disposition terminale des fibres nerveuses de l'écorce de ce centre.

(1) *Lache: Compt. rend. de la Société de biol.* Séance du 24 février 1906.
(2) *London: Arch. f. mikrosk. Anat.*, etc. Bd. 66, 1905.
(3) *Mahaim:* Les terminaisons cylindre-axiles pericellulaires de Held. *Bull. de l'Acad. roy de Medecine de Belgique.* Bruxelles, 1905.

Bielschowski et Wolff prétendent que leur méthode décèle des détails d'organisation complètement originaux et qu'elle est actuellement la plus précieuse ressource que nous possédons pour la présentation des néurofibrilles et fibres nerveuses terminales (1). Mais malheureusement, cette affirmation dont l'ingenuité fait sourire (c'est la même naîve prétention de Bethe, Auerbach et Donnagio touchant leurs methodes respectives!), est tout à fait désavouée par les faits. En effet, d'après les descriptions et déclarations de ces savants, cette methode *idéale et très complète* (c'est precisement dans le cervelet où elle se montre le plus expressive) ne teint pas les choses suivantes qui apparaissent parfaitement colorées dans nos préparations: les collaterales des cylindres axes de Purkinje, les dernières ramifications dendritiques de ces cellules et des cellules étoilées de la couche moléculaire, les neurofibrilles des grains et des corpuscules étoilés déjà mentionnés, la portion initiale du cylindre-axe des corbeilles de Purkinje, les terminaisons annulaires autour des grosses tiges de ces cellules, &. &. Ces défauts si graves ont porté Wolff à l'affirmation paradoxale de considérér comme des produits artificiels, des choses tellement positives comme les arborisations terminales des cylindres-axes des cellules de Golgi et les collaterales récurrentes du cylindre-axe de Purkinje. Cette conduite de Wolff rapelle celle de Bethe qui, lorsqu'il s'aperçut que sa méthode ne teignait pas les neurofibrilles des grains, au lieu d'avouer ce défaut (puisque toutes les méthodes présentent des limitations et des défauts et c'est à cause de cela qu'il faut corriger les unes avec les autres sans en réjétér aucune), ou d'admettre des neurones exemptes de ce genre de filaments intraprotoplasmiques, il prit le parti de nier que les grains fussent des cellules nerveuses, encore qu'ils presentent, lorsqu'on les colore par les méthodes de Golgi, Ehrlich et Cox, un axon parfaitement differencié, et avec des connexions spéciales dans la couche moléculaire.

**II. Terminaisons annulaires sur les tiges des cellules de Purkinje.**— Dans les cas d'imprégnations intenses et complètes du cervelet du chien, on trouve constamment, outre les arborisations des fibres grimpantes et des corbeilles péricellulaires découvertes par Cajal, un nouveau sys-

(1) Malheureusement toutes les méthodes ont des defauts et la notre, malgré quelques avantages particulières est très loin de la perfection. Bien qu'elle aie, grâce à ses nombreuses formules, la souplesse nécésaire pour pouvoir être appliquée à un grand nombre d'objets d'étude, nous devons souvent lui réprocher une certaine inconstance dans ses résultats, surtout en ce qui concerne le cerveau et la moëlle épinière des mammifères adultes, et une impuissance vis-à-vis des arborisations terminales des axons fins (cellules de Golgi), et des collatérales les plus délicates. A ce point de vue il faut avouer que le procedé de Golgi est bien supérieur aux méthodes néurofibrillaires. C'est encore à la réaction chromo-argentique que nous aurons recours dans l'étude de la fine anatomie de l'écorce cérébrale.

thème de ramifications nerveuses terminales que nous appellerons *terminaisons annulaires* ou bien terminaisons par épaississements annulaires.

Ces fibres nerveuses sont très minces et sont placées parallèlement aux lamelles cérébelleuses dans le quart profond de la zone plexiforme; elles sont particulièrement abondantes dans le voisinage et au-dessus des cellules de Purkinje, c'est-à-dire, dans la région où se forment les grosses tiges de ces éléments. Lorsque nous suivons ces filaments vers leur origine, on observe que quelquefois elles représentent la terminaison d'une

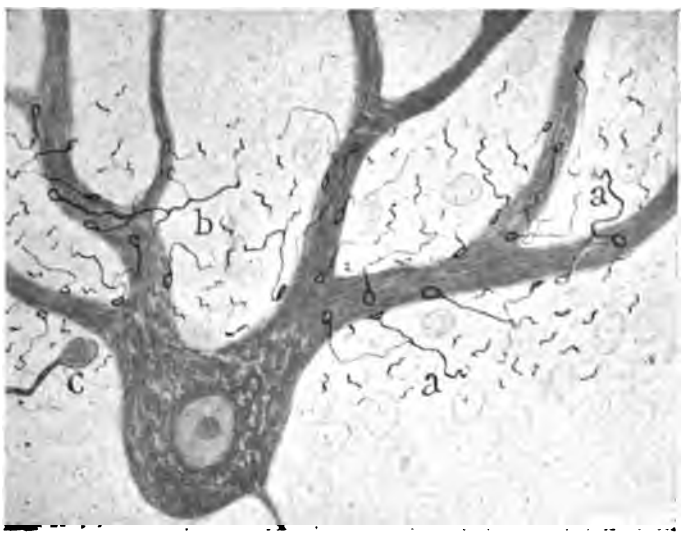


Fig. 4.—Cellule de Purkinje du chien adulte.—*a*, *b*, fibrilles nerveuses terminées par des anneaux sur les grosses tiges des cellules de Purkinje; *c*, massue terminale d'une fibre transversale de la couche moléculaire.

fibre longitudinale (*a*), et d'autres fois, les plus nombreuses peut être, des collatérales pre-terminales. En effet, comme on voit dans la fig. 4, *b* on observe fréquemment que certaines fibres longitudinales ou obliques émettent des collatérales qui peuvent encore se diviser pour donner lieu à des branches qui se termineut librement. Dans d'autres occasions, la bifurcation ou ramification a l'air d'être la fin d'un axon fin parallèle aux lamelles (fig. 4). Finalement dans un grand nombre de fibrilles minces, on ne constate aucune ramification; quand on tâche de les suivre, on voit que peu après elles deviennent longitudinales et se perdent dans l'inextricable treillis de la couche moléculaire.

Toutes ces fibres (collatérales et terminales, minces et épaisses), terminent sous forme d'un bouton piriforme ou sphérique, transparent et

très petit qui s'appuie sur la surface des grosses tiges des corpuscules de Purkinje. Dans l'intérieur de cette sphère terminale on aperçoit très clairement un anneau brun ou noir de nature néurofibrillaire qui se continue avec le fil néurofibrillaire placé dans le centre de la branche nerveuse. La forme et les dimensions de cet anneau varient un peu dans les diverses branches nerveuses. Quelquefois il est relativement grand (1,5 à 2 μ) et présente une forme piriforme ou d'un ovoide; d'autres fois, il est bien plus mince et très petit (0,5 μ) de forme circulaire ou presque circulaire. Dans certains endroits, l'anneau a l'aspect d'un arceau néurofibrillaire dont les branches s'uniraient dans le pédicule en se fondant dans la fibre nerveuse. Finalement, l'épaisseur de l'anneau terminal est presque toujours bien plus grosse que celle de la fibre ou neurofibrille qui le soutient.

Comme nous pouvons voir dans la fig. 4, il existe un grand nombre de variétés de position de l'anneau par rapport à la tige de Purkinje; on y aperçoit des anneaux transversaux, ascendants et descendants selon la direction des fibres auquelles ils appartiennent. Il faut également faire remarquer que ces anneaux sont exclusivement en rapport avec les tiges des cellules de Purkinje; car ces terminaisons sont très rares ou manquent tout à fait dans le corps cellulaire, et dans les tiges protoplasmiques, et elles disparaissent aussitôt que celles-ci depassent le tiers inférieur de la zone plexiforme. Remarquons que les dites fibres terminées par des anneaux n'ont aucune relation avec les fibres grimpantes, qu'on aperçoit avec une si grande netteté dans ces préparations. En effet, ces anneaux chosissent de préférence les endroits des tiges de Purkinje denués de ces fibres grimpantes. Si quelquesfois les fils portant des anneaux paraissent provenir des arborisations longeant les dendrites de Purkinje, il suffit d'un examen attentif avec l'objectif 1,30 apochrom. Zeiss pour reconaître l'indépendance parfaite de ce deux genres de terminaisons nerveuses.

L'anneau terminal dont nous nous occupons ne pourrait-il pas être une sphère de substance argentophile? Nous ne le croyons pas, par les raisons suivantes : Lorsque cette formation terminale est vue de côté, l'anneau se ferme jusqu'a se transformer en une ligne noire ; en outre, observé en surface, le centre de l'anneau n'apparait pas d'une couleur brune claire comme il devrait apparaître étant donnée l'épaisseur du dépôt argentique; il se présente au contraire parfaitement clair comme les espaces non impregnés de la coupe cérébélleuse

Il est bien plus difficile de dire si l'anneau est libre ou se trouve enfermé comme nous le croyons dans une petite sphère de néuroplasme. La difficulté qui existe pour décélér l'existence de la gaîne neuroplasmatique des fibrilles nerveuses, où nous savons parfaitement qu'elle existe (puis-

qu'elle devient visible dans les fibres robustes et aussi dans les coupes transversales des fibres de moyenne épaisseur), nous induit à supposer que ces boutons terminaux possedent aussi une enveloppe analogue, dont l'invisibilité depend de l'extrême délicatesse de ce genre de formations.

L'existence de ces anneaux et anses néurofibrillaires dans les terminaisons des arborisations nerveuses, n'est pas un fait isolé dans la science. Déjà Cajal décrivit il y a quelques années des anses finales, souvent apparement annulaires, non seulement dans les arborisations des fibres musseuses du cervelet mais aussi dans les plaques motrices. Plus récemment, Tello, dans les terminaisons sensitives et motrices, et Perroncito, dans les bourgeons de régénérescense des nerfs sectionnés, ont également trouvé des formations pareilles. D'après Perroncito, dont les observations ont été récemment confirmées par Cajal et Marinesco, les branches les plus minces des cylindres-axes en voie de régénération terminent, soit en une anse néurofibrillaire, soit en un anneau complet, lequel, d'après l'un de nous, se trouverait dans l'intérieur d'un bouton terminal ou masse sphéroïdale de neuroplasme.

Cette découverte nous amène à poser une question anatomique importante. A quel genre de fibres nerveuses de la couche plexiforme du cervelet appartiennent ces terminaisons annulaires?

Les anciennes recherches de Cajal, confirmées par un grand nombre d'auteurs, ont démontré dans la couche plexiforme deux genres de fibres longitudinales : les *fibres parallèles*, qui font suite au cylindre-axe des grains et qui se trouvent dans toute l'épaisseur de la couche déjà nommée, et les ramifications terminales des collatérales retrogrades ou ascendantes des cylindres-axe de Purkinje. En examinant la fig. 370 de l'ouvrage de Cajal (1), qui représente une coupe du cervelet du chat imprégné au bleu de méthylène, on verra que toutes les branches terminales des collatérales ci-dessus mentionnées pénétrent dans la couche moléculaire et deviennent longitudinales dans la région de son tiers inférieur, c'est-à-dire dans le territoire de la terminaison des fibres annulaires. Cette circonstance, et le fait si connu de la non ramification des fibrilles parallèles de la couche plexiforme, ainsi que la particularité appartenant à ces dernières, de ne pas changer de direction dans l'épaisseur des lames, nous forcent à admettre que les branches annulaires représentent les dernières ramifications des collatérales rétrogrades de Purkinje. Cette disposition si intéressante vient confirmer la doctrine de Cajal sur les collatérales initiales des cellules à long cylindre-axe, d'après laquelle ces branches termineraient constamment sur les néurones du même genre et du même foyer en y conduisant une partie de la décharge nerveuse.

(1) *Cajal :* Textura &., vol. II (primera parte), pág. 822.

qu'elles n'entrent même pas en contact. On comprend aisement la cause de cet écartement de la charpente neurofibrillaire, en comparant une préparation executée par la méthode de nitrate d'argent reduit avec une autre obtenue par la méthode d'Ehrlich. Cette comparaison revèle que les espaces clairs correspondent à une doublure de neuroplasme excessivement épaisse qu'entoure les excroissances moussues et laquelle éloigne les charpentes neurofibrillaires les unes des autres. Cet arrangement nous prouve encore une fois la thèse que nous avons si souvent soutenue, savoir, que la substance périneurofibrillaire ou néuroplasme est conductrice. Une pareille opinion est defendue actuellement par Wolff qui admet que les néurofibrilles ne sont qu'un appareil de soutien sans aucune fonction conductrice; il affirme aussi (et nous croyons que ce n'est qu'une supposition sans aucune base d'observation), la parfaite continuité du néuroplasme entre les nids nerveux et les corps cellulaires (cellules de Purkinje, neurones motrices de la moelle, &.).

Les grains et les cellules de Golgi présentent ils aussi des connexions de leurs cops avec les fibres moussues? Nous avons soigneusement étudié cette question dans nos préparations. Comme nous le montrons dans la fig. 6, *b*, on aperçoit souvent dans le contour de ces cellules des fibres moussues de passage et même des parties élargies de ces fibres. Mais comme en même temps on aperçoit également des corps de grains et des corpuscules de Golgi dépourvus de ce genre de connexions, nous sommes induits à penser que ces relations entre fibres nerveuses et neurones à cylindre-axe court, sont accidentelles et n'ont aucune importance physiologique.

**V. Nids nerveux péricellulaires de la couche des grains.**—L'un de nous indiqua sommairement dans le cervelet du chien enragé (1) la présence de certaines arborisations descendantes qui, issues de la couche plexiforme, envahissent celle des grains et, à une profondeur plus ou moins grande dans cette dernière zône, donnent lieu à la formation de corbeilles terminales autour de certains élément étoilés ou fusiformes qui correspondent peut-être au type appelé *cellule de Golgi* ou à cylindre-axe court. Dans la fig. 20 de ce travail, que nous fîmes en collaboration avec Dalmacio Garcia, on peut voir un corpuscule de ce genre avec sa corbeille.

Nos récentes observations nous ont permis de confirmer cette découverte, non seulement chez le chien, mais aussi chez le lapin, le chat et l'homme (fig. 7, A, B). Chez ce dernier, les corbeilles apparaissent très clairement et ne sont pas très rares. Néanmoins leur nombre varie selon les lamelles étudiées. Il y a des coupes de lames cérébélleuses où l'on

(1) *S. R. Cajal y R. García:* Las lesiones del reticulo de las células nerviosas en la rabia. *Trab. del Lab. de Invest. Biol.*, t. III, 1904.

**III. Fibres grimpantes.** — Ces fibres, découvertes il y a déjà bien des années par Cajal, se laissent très bien impregner, comme cet auteur l'a si clairement demontré, par la méthode du nitrate d'argent. Bielschowski et Wolff les ont également impregnées par leur méthode spéciale.

Nos recherches récentes sur l'homme, chien, chat, lapin, oiseaux, &., confirment les descriptions classiques; nous pouvons seulement ajouter quelques détails que nous reproduisons dans la fig. 5, *a*. Un de ces détails consiste en ce que le trajet de ces fibres n'est pas toujours parallel aux dendrites de Purkinje, mais au contraire, elles s'enroulent souvent en spiral ou, encore mieux, elles font des zig-zags à grand developpement; les tours de spirale se trouvent les uns devant, les autres derrière les tiges Purkinje. Au niveau des bifurcations des grosses branches de Purkinje, les fibres que nous décrivons se divisent en donnant lieu à la formation de filaments dont l'épaisseur est en rapport avec celles-là. Une fois arrivées à la portion la plus périphérique de la couche moléculaire, c'est-à dire au niveau de la bifurcation finale des tiges dendritiques, on aperçoit souvent les fibres grimpantes reculer pendant un court trajet pour fournir des ramifications à d'autres dendrites plus inférieures (figure 5, *b*). De l'anse qu'elles forment, se dégagent constamment un ou deux filaments destinés à l'inervation des prolongements protoplasmiques les plus supérieures des cellules de Purkinje. Les dernières branches nerveuses, extremement minces, sont très pâles et paraissent être formées par une seule néurofibrille qui termine librement en une petite varicosité. En tout cas, la fibre grimpante est toujours absolument homogène; il est en effet impossible d'y décélér aucune striation longitudinale, pas même dans sa portion inférieure où son épaisseur est plus grande.

Quant aux réseaux plasmatiques et neurofibrillaires que Wolff décrit sur les dendrites de Purkinje, grâce auxquels il s'établirait une continuité entre presque tous les éléments qui forment la couche moléculaire (dendrites de Purkinje, fibres grimpantes, cylindres-axe des petites cellules étoilées, &), nous n'en voyons pas la moindre trace dans nos préparations, et nous croyons qu'ils ne peuvent être autre chose que des suppositions dépourvues d'objectivité ; car, nous n'avons, non plus, jamais trouvé rien de pareil dans les preparations effectuées par la méthode de Bielschowski. Peut être ces asertions sont basées sur l'examen des coupes dans lesquelles les prolongements néurogliques et même les produits de la coagulation du plasme interstitiel ou interneuronal auraient atiré accidentellement le depôt d'argent.

**IV. Fibres moussues.**— Il y a déjà longtemps que Cajal montra le véritable arrangement des arborisations moussues. Aussi que l'on sait bien, ces terminaisons forment dans les regions apelées *glomérules cerebelleux*

qu'elles n'entrent même pas en contact. On comprend aisement la cause de cet écartement de la charpente neurofibrillaire, en comparant une préparation executée par la méthode de nitrate d'argent reduit avec une autre obtenue par la méthode d'Ehrlich. Cette comparaison revèle que les espaces clairs correspondent à une doublure de neuroplasme excessivement épaisse qu'entoure les excroissances moussues et laquelle éloigne les charpentes neurofibrillaires les unes des autres. Cet arrangement nous prouve encore une fois la thèse que nous avons si souvent soutenue, savoir, que la substance périneurofibrillaire ou néuroplasme est conductrice. Une pareille opinion est defendue actuellement par Wolff qui admet que les néurofibrilles ne sont qu'un appareil de soutien sans aucune fonction conductrice; il affirme aussi (et nous croyons que ce n'est qu'une supposition sans aucune base d'observation), la parfaite continuité du néuroplasme entre les nids nerveux et les corps cellulaires (cellules de Purkinje, neurones motrices de la moelle, &.).

Les grains et les cellules de Golgi présentent ils aussi des connexions de leurs cops avec les fibres moussues? Nous avons soigneusement étudié cette question dans nos préparations. Comme nous le montrons dans la fig. 6, *b*, on aperçoit souvent dans le contour de ces cellules des fibres moussues de passage et même des parties élargies de ces fibres. Mais comme en même temps on aperçoit également des corps de grains et des corpuscules de Golgi dépourvus de ce genre de connexions, nous sommes induits à penser que ces relations entre fibres nerveuses et neurones à cylindre-axe court, sont accidentelles et n'ont aucune importance physiologique.

**V. Nids nerveux péricellulaires de la couche des grains.**—L'un de nous indiqua sommairement dans le cervelet du chien enragé (1) la présence de certaines arborisations descendantes qui, issues de la couche plexiforme, envahissent celle des grains et, à une profondeur plus ou moins grande dans cette dernière zône, donnent lieu à la formation de corbeilles terminales autour de certains élément étoilés ou fusiformes qui correspondent peut-être au type appelé *cellule de Golgi* ou à cylindre-axe court. Dans la fig. 20 de ce travail, que nous fîmes en collaboration avec Dalmacio Garcia, on peut voir un corpuscule de ce genre avec sa corbeille.

Nos récentes observations nous ont permis de confirmer cette découverte, non seulement chez le chien, mais aussi chez le lapin, le chat et l'homme (fig. 7, A, B). Chez ce dernier, les corbeilles apparaissent très clairement et ne sont pas très rares. Néanmoins leur nombre varie selon les lamelles étudiées. Il y a des coupes de lames cérébélleuses où l'on

(1) *S. R. Cajal y R. García:* Las lesiones del reticulo de las células nerviosas en la rabia. *Trab. del Lab. de Invest. Biol.*, t. III, 1904.

Comme on le sait, chaque glomérule est composé de trois éléments principaux entrelacés: arborisations terminales des dendrites des grains, excroissances collaterales et terminales des fibres moussues, et plexus nerveux finaux des cellules de Golgi. De ces trois genres de fibres, les dernières apparaissent trop pâles pour pouvoir être étudiées avec fruit; les deux autres classes, au contraire, se présentent parfaitement colorées (fig. 6, *e*, *d*).

Les grains se laissent souvent imprégner chez le chat (comme l'un de nous l'a déjà montré), et nous apercevons un corps cellulaire entouré d'un réseau peu épais de neurofibrilles minces et pâles. Du contour de la cellule on voit partir quelques filaments qui forment des dendrites; ces neurofibrilles au commencement sont pâles et lâches, mais peu après elles deviennent plus compactes et prennet une couleur plus sombre. Les dendrites conservent généralement leur diamètre jusqu'à l'arborisation terminale, laquelle surgit tout d'un coup après un grossisement preterminal (figure 6, *a*). Les branches divergentes peu ou pas ramifiées ont à leur tour un aspect homogène et sont tellement minces qu'on dirait qu'elles sont formées par une seule néurofibrille: elles sont placées dans l'épaisseur du glomérule dont elles ne depassent jamais les limites. L'extrémité libre est très difficile à voir, car elle apparait souvent trop pâle; parfois nous avons cru y apercevoir une petite varicosité terminale. Jamais nous n'avons pu trouver dans nos préparations des anastomoses entre les branches terminales des grains, ni ces unions intercellulaires entre ces branches et les excroissances moussues que Bethe, Auerbach, Bielschowski, Wolff et Berliner admettent sans aucune preuve positive. Dans nos meilleures préparations (et nous avons des motifs pour croire que nos coupes sont bien plus expresives que celles des auteurs que nous venons de nommer), nous trouvons au niveau des plaques, un plexus plus ou moins compliqué, mais jamais une seule maille *en entier*.

En outre, les arborisations moussues présentent un arrangement très curieux décrit par Cajal et confirmé en partie par Bielschowski et Wolff. Quelques excroissances sont formées par des écartements et des effilochements des neurofibrilles avec ou sans trabécules secondaires minces; d'autres, les plus longues, représentent des branches terminales ou collatérales d'une fibre moussue. Chaque excroissance terminale présente, si elle est épaisse, un réseau serré pareil à celui que Cajal et Tello ont décrit dans les plaques motrices; dans les branches très minces, le bout est formé par un petit bouton où les neurofibrilles donnent lieu à la formation d'un anneau ovoïde, piriforme ou bien rond (*e*). Un examen attentif du glomérule cérébelleux nous montre, que malgré la plus grande complication de sa structure, les néurofibrilles des grains et des fibres moussues non seulement ne se continuent pas les unes dans les autres, mais

qu'elles n'entrent même pas en contact. On comprend aisement la cause de cet écartement de la charpente neurofibrillaire, en comparant une préparation executée par la méthode de nitrate d'argent reduit avec une autre obtenue par la méthode d'Ehrlich. Cette comparaison revèle que les espaces clairs correspondent à une doublure de neuroplasme excessivement épaisse qu'entoure les excroissances moussues et laquelle éloigne les charpentes neurofibrillaires les unes des autres. Cet arrangement nous prouve encore une fois la thèse que nous avons si souvent soutenue, savoir, que la substance périneurofibrillaire ou néuroplasme est conductrice. Une pareille opinion est defendue actuellement par Wolff qui admet que les néurofibrilles ne sont qu'un appareil de soutien sans aucune fonction conductrice; il affirme aussi (et nous croyons que ce n'est qu'une supposition sans aucune base d'observation), la parfaite continuité du néuroplasme entre les nids nerveux et les corps cellulaires (cellules de Purkinje, neurones motrices de la moelle, &.).

Les grains et les cellules de Golgi présentent ils aussi des connexions de leurs cops avec les fibres moussues? Nous avons soigneusement étudié cette question dans nos préparations. Comme nous le montrons dans la fig. 6, *b*, on aperçoit souvent dans le contour de ces cellules des fibres moussues de passage et même des parties élargies de ces fibres. Mais comme en même temps on aperçoit également des corps de grains et des corpuscules de Golgi dépourvus de ce genre de connexions, nous sommes induits à penser que ces relations entre fibres nerveuses et neurones à cylindre-axe court, sont accidentelles et n'ont aucune importance physiologique.

**V. Nids nerveux péricellulaires de la couche des grains.**—L'un de nous indiqua sommairement dans le cervelet du chien enragé (1) la présence de certaines arborisations descendantes qui, issues de la couche plexiforme, envahissent celle des grains et, à une profondeur plus ou moins grande dans cette dernière zône, donnent lieu à la formation de corbeilles terminales autour de certains élément étoilés ou fusiformes qui correspondent peut-être au type appelé *cellule de Golgi* ou à cylindre-axe court. Dans la fig. 20 de ce travail, que nous fîmes en collaboration avec Dalmacio Garcia, on peut voir un corpuscule de ce genre avec sa corbeille.

Nos récentes observations nous ont permis de confirmer cette découverte, non seulement chez le chien, mais aussi chez le lapin, le chat et l'homme (fig. 7, A, B). Chez ce dernier, les corbeilles apparaissent très clairement et ne sont pas très rares. Néanmoins leur nombre varie selon les lamelles étudiées. Il y a des coupes de lames cérébélleuses où l'on

(1) *S. R. Cajal y R. García:* Las lesiones del reticulo de las células nerviosas en la rabia. *Trab. del Lab. de Invest. Biol.*, t. III, 1904.

n'en trouve aucune, du moins avec des caractères bien nets, tandis que dans d'autres lamelles on en trouve trois ou quatre. On observe la même irrégularité chez le chien et le chat.

Les cellules qui présentent ces nids sont dans leur plus grand nombre fusiformes ou triangulaires, quelquefois ovoiformes, et se trouvent seulement dans le tiers externe de la couche des grains dans l'intérieur de laquelle elles sont placées à des hauteurs différentes. On aperçoit des cellules comme celle qui est reproduite dans la fig. 7, A, qui sont logées

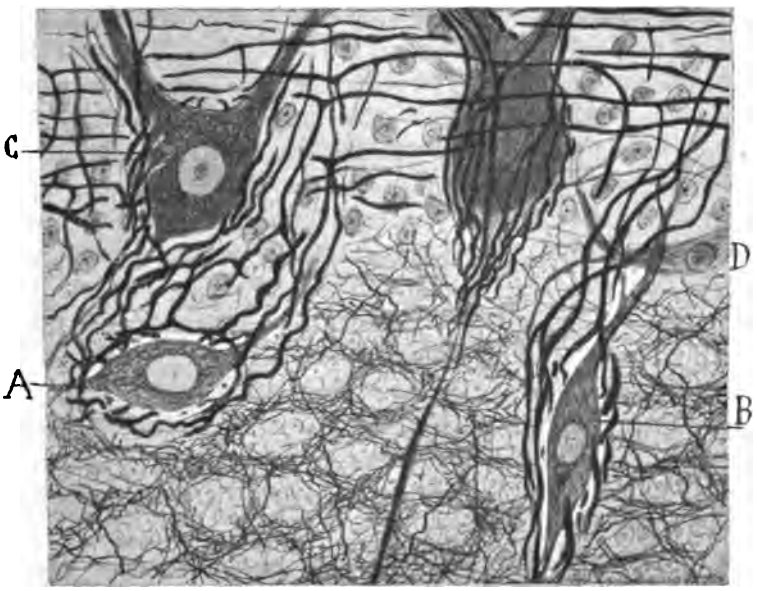


**Fig. 7. — Coupe du cervelet de l'homme adulte. — A, B, cellules de la couche des grains entourées de nids nerveux; C, cellule de Purkinje.**

immediatement au dessous de la rangée des corpuscules de Purkinje; tandis que d'autres siègent bien plus bas, parfois très près du second tiers de cette couche. Elles possèdent des dendrites divergentes, dont une ou deux assez robustes, pénètrent et se dichotomisent dans la couche plexiforme, et un corps, bien plus pâle et petit que celui des corpuscules de Purkinje, et pourvu d'un réticulum délicat, lâche et relativement très pauvre en néurofibrilles. Quelquefois, la cellule se place d'une façon concentrique aux couches cérébélleuses et alors ses apendices polaires, après un trajet tangentiel, pénètrent dans la couche plexiforme. Quant au cylindre-axe, très difficile à distinguer, il émerge souvent du contour inférieur du corps cellulaire et se perd, grâce à sa minceur et à sa pâleur, dans les plexus nerveux de la couche mentionnée.

Les nids sont très visibles et faciles à observer comme on peut le voir dans les fig. 7, A, B. La cause de la facilité avec laquelle on reconnait les corbeilles est due à l'épaisseur des filaments qui la forment; cette épaisseur est bien plus grande que celle des filaments qui constituent les plexus ou glomérules intergranulaires. Les filaments composant les corbeilles laissent toujours voir leur continuité (à moins que la préparation ne soit tròp mince) avec les branches descendantes des fibres transversales de la couche moléculaire, c'est à dire, des cylindres axes des corpuscules à corbeille.

Lorsque, comme dans la fig. 7, A, la cellule se trouve placée à peu de distance du corpuscule de Purkinje, le nid reçoit non seulement les branches descendantes issues des cylindres-axes déjà mentionnés mais aussi des branches détachées des nids de Purkinje superposés. Mais, si la cellule s'éloigne, comme c'est le cas dans la préparation reproduite dans la fig. 7, B, son plexus perisomatique reçoit une ou deux branches spéciales descendantes issues de la couche moléculaire. Ces branches se divisent en deux, au moment ou elles atteignent le contour cellulaire, et forment un plexus compliqué en contact intime avec le corps de la cellule. L'orientation des ramifications de ce plexus est très variable car elle n'a pas la regularité du nid de Purkinje. Nous n'avons non plus jusqu'à present pu decouvrir des fibrilles accompagnant le cylindre-axe. Comme nous pouvons le voir dans la fig. 7, B, les branches nerveuses terminales sont coupées dans toutes sortes de directions et entourent complètement le protoplasma cellulaire. Quelques unes ont l'air de cotoyer les prolongements protoplasmiques ascendants.

A quel genre d'éléments appartiennent ces cellules pourvues de ces nids nerveux? C'est une question difficile à resoudre, car dans les préparations au nitrate d'argent réduit nous ne pouvons pas suivre le cylindre-axe de ces éléments dans tout son parcours. Néanmoins, nous croyons que ces cellules ne correspondent probablement pas aux cellules à cylindre axe court qui se trouvent dans la couche des grains. Nous sommes induits à ce doute parce que dans les mêmes coupes où nous remarquons le plexus péricellulaire que nous venons d'exposer, on voit apparaître de nombreuses cellules de Golgi, dont quelques unes sont placées dans le même plan, d'autres vers la péripherie des corpuscules décrits, et pas une seule ne montre le plus petit vestige de corbeilles nerveuses.

**VI. Néurofibrilles de l'arborisation protoplasmique de Purkinje.** — Les néurofibrilles de la tige et des branches protoplasmiques épaisses des corpuscules de Purkinje ont déjà été observées par Bethe, Cajal, Tello, Bielschowski et Wolff, puisque toutes les méthodes néurofibrillaires les imprégnent plus ou moins distinctement. Néanmoins, ces auteurs ne

disent rien sur la composition des fines branches terminales, ce qui ne nous étonne pas, car toutes les méthodes mentionnées colorent avec une extrême pâleur les branches dendritiques très minces composées d'une ou d'un nombre très restreint de neurofibrilles.

Malgré tout, dans quelques occasions la méthode de Cajal (formule à fixation dans des alcools progressivement moins aqueux) teint merveilleusement, non seulement les branches épaisses, mais aussi les plus délicates des branches protoplasmiques des néurones de Purkinje. L'aspect de la couche moléculaire dans ces préparations est celui d'un feutre très serré, entre les mailles duquel il n'y a que juste la place pour contenir les corps et les dendrites des petits éléments étoilés et les faisceaux des fibrilles parallèles des grains.

Fig. 8.—Branches terminales de l'arborisations dendritique d'une cellule de Purkinje de l'homme normal. *a*, branche épaisse ascendante; *b*, ramuscule sécondaire a mince à son origine; *c*, filaments terminaux.

Ainsi qui l'on apercoit dans la fig. 8, *a* dans l'interieur des grosses branches ascendantes, les néurofibrilles s'arrangent en un faisceau épais, dans lequel il est difficile de décéler des mailles à cause de ce même entassement. Néanmoins, on observe de temps en temps quelques étroits espaces longitudinaux pareils à des vacuoles, lesquels pourraient très bien réprésenter une maille allongée. En outre, l'arrangement réticulaire apparait très clairement, comme l'a démontré Cajal, dans le ramage des jeunes cellules de Purkinje.

Les branches secondaires proviennet, souvent à angle droit, d'une tige épaisse ascendante et l'on observe toujours au niveau de leur émergence une certaine convergence et peut être aussi des anastomoses entre néurofibrilles ascendantes et descendantes. A cause de cette concurrence, le point où naissent les branches secondaires prend la forme d'un triangle. La branche secondaire une fois formée, elle s'amincit d'habitude dans son trajet initial (comme les cylindres-axes) et peu après elle s'élargit et montre un réticulum lâche à mailles longitudinales assez visibles (fig. 8 *b*).

Finalement, les dernières branches ou branches tertiaires sont extrêmement délicates; elles émergent également d'une espèce de cône, se disposent sous forme d'un réseau néurofibrillaire très mince dans lequel

les filaments sont peu nombreux (peut-être pas plus de 2 ou 3), flexueux et un peu granuleux, et elles aboutissent enfin en un seul fil, difficile à voir dans quelques endroits, mieux visible dans d'autres. Ce filament terminal, extrêmement pâle, est surtout bien nette dans les branches arquées placées sous la pie mère, comme on peut voir dans la fig. 8, *c*. L'amincissement terminal de chaque branche se produit presque d'un coup sans transition manifeste. Dans aucune branche on ne peut voir les épines collatérales qui s'impregnent si bien par les méthodes de Golgi et d'Ehrlich. Il n'est pas non plus possible d'apercevoir des anastomoses entre les dendrites ni entre celles-ci et les nombreuses fibres nerveuses qui traversent la couche moléculaire. Les auteurs qui croient à l'existence des réseaux intercellulaires, comme Bethe, Bielschowski et Wolff et jusqu'a un certain point aussi Held, devraient étudier attentivement ces branches dendritiques finales.

**VII. Collatérales recurrentes des cylindres-axes de Purkinje.**— En general, les méthodes néurofibrillaires ne colorent que difficilement, d'une manière selective, l'origine des collatérales. Même les collatérales de la substance blanche de la moélle épinière adulte, tout en étant si robustes, apparaissent si minces et si pâles dans leur point d'origine, que sans un examen attentif elles pourraient ne pas être apperçues. Chez les animaux jeunes, au contraire (chat, lapin) elles sont mieux visibles grâce à leur épaisseur rélative et à la coloration de l'étranglement initial.

Cette même difficulté, mais encore augmentée, existe dans les collatérales de Purkinje du cervelet adulte. En réalité tout le parcours de ces fibres apparait bien imprégné dans nos préparations comme on peut s'en convaincre en les comparant avec celles faites par la méthode d'Ehrlich; mais le segment initial se montre tellement pâle et mince que dans la plus grande quantité de cas il est impossible de le voir. La méthode de Bielschowski, seule employée par Wolff (1) est encore de beaucoup inférieure à la nôtre, au point que ce dernier désespéré de ne pas pouvoir confirmer les collatérales mentionnées, a pris le parti de les nier. D'aprés lui elles ne seraient que des produits artificiels de la méthode de Golgi (2).

Heureusement, la méthode au nitrate d'argent réduit possède une propiété très singulière sur laquelle nous avons maintes fois insisté: cette méthode imprègne très bien dans un animal, dans certaines époques de son developpement, des fibres et des néurones qui se colorent d'une ma-

(1) Wolff semble ne pas connaître quelqu'unes de nos Monographies sur le cervelet et surtout notre ouvrage: *Textura de los centros nerviosos del hombre y de los vertebrados* où nous montrons ces collatérales d'aprés la méthode d'Ehrlich qui les teint d'une manière splendide et avec une clarté parfaite.

(2) Voyez: El azul de metileno en los centros nerviosos. *Rev. trim. microgr.*, tomo I, 1896.

nière incomplète dans d'autres animaux ou pendant une époque plus avancée de leur developpement.

C'est ainsi, par exemple, que la portion initiale du cylindre-axe des collaterales de Purkinje qui ne se colore pas chez l'homme et le chien adulte, se laise très bien teindre chez le chat d'un à deux mois. Grâce à cet avantage de la méthode au nitrate d'argent, nous pouvons présenter dans la fig. 9 *b*, *d*, une réproduction exacte de ces collatérales. Il faut noter

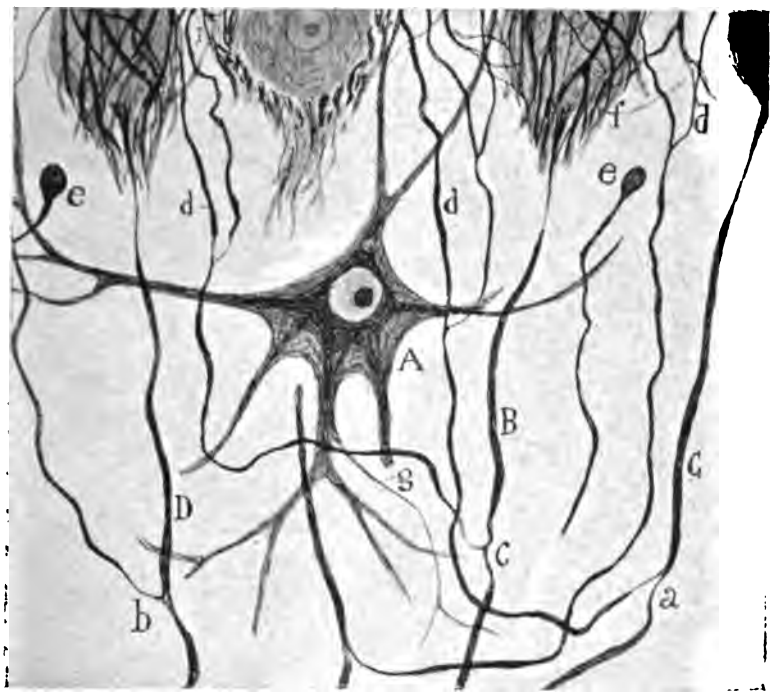


**Fig. 9.— Fibres de Purkinje du chat âgé d'un mois.—A, cellule de Golgi ; *a*, etranglement ; *b*, axon de Purkinje ; *c*, collatérales recurrentes ; *d*, bifurcations de ces fibres ; *e*, massues terminales appartenant à des fibres jeunes.**

que le cylindre axe de Purkinje présente chez le jeune chat un étranglement, rarement deux, pendant son passage à travers la couche des grains (*a*, *c*). De cet étranglement fibrillaire où l'imprégnation devient plus pâle, jaillit une collatérale recurrente généralement à angle aigu, c'est à dire qu'elle descend, forme un courbe et prend une direction transversale pendant un certain trajet, et finalement remonte vers la couche moléculaire. Généralement l'endroit exact de sa naissance se trouve dans la partie la plus supérieure de l'étranglement ; dans cet endroit on voit plus ou moins bien que les néurofibrilles du cylindre-axe se divisent en

deux faisceaux, dont l'un continue son cours primitif et l'autre s'écarte pour donner lieu à la branche nerveuse. Dans les collatérales qui naissent très près de la substance blanche, cette division du tronc principal produit deux courants néurofibrillaires presque égaux (fig. 9, *b*). Mais le fait le plus intéressant est que (comme c'était à supposer), la portion initiale de la collatérale apparaît très mince, tellement, qu'elle ne peut être vue qu'avec les meilleurs objectifs. Cette minceur originaire persiste pendant un trajet plus ou moins long, et puis progressivement, le diamétre de la branche s'accroit pour devenir un faisceau néurofibrillaire ascendant d'une épaisseur presque égale à celle du cylindre axe de Purkinje. Pendant son trajet ascendant ces branches peuvent se diviser une ou deux fois (fig. 9, *d*), au niveau d'étranglements plus ou moins visibles, et finalement, une fois que leurs branches sont arrivées au quart profond de la couche moleculaire, elles prennent une direction longitudinale en donnant lieu à la formation de ce systhème de fibres medullées que Kölliker et d'autres auteurs ont signalé dans la région profonde de la première couche.

# NOTES MICROPHOTOGRAPHIQUES

PAR

S. R. CAJAL

---

**Microphotographies des coupes épaisses du tissu nerveux. (Microphotographies composées et chrono-micro-photographies). — Chromo-micro-photographies interférentielles. — Projections des microphotographies en couleur. — Méthode pour obtenir des microphotographies à champ très vaste.**

**I. Microphotographies des coupes histologiques épaisses.**— Personne n'ignore que l'obtention d'excellentes photographies est une entreprise facile quand l'épaisseur de l'objet à photographier, comme les préparations des bacteries et de certaines coupes histologiques très minces, varie entre 1 et 10 μ, et sa surface est en même temps, parfaitement plane. Les magnifiques Atlas de microorganismes et aussi la reproduccion à forts grossisements de coupes histologiques minces que l'on peut voir dans un grand nombre de travaux parus ces dernières années, prouvent que, lorsque l'opérateur est adroit et sait s'en tenir à une technique correcte (emploi de lumière monochromatique, objectifs apochromatiques de Zeiss, projection exacte de l'image du foyer lumineux dans l'épaisseur de la preparation d'après les données de Moitessier et Neuhaus, &), les résultats que l'on obtient sont comparables à de bons dessins et peuvent être employés avantageusement dans les ouvrages et monographies scientifiques.

Mais le problème devient bien plus difficile lorsqu'il s'agit de photographier à des grossisements considérables, des coupes histologiques épaisses, dont l'étude exige la synthèse d'un grand nombre de plans différents. C'est précisement la difficulté à laquelle nous heurtons lorsqu'il s'agit de photographier le tissu nerveux, dont les cellules présentent des expansions radiées et très longues. Supposons que nous désirons reproduire à un grossisement de 500 ou 1.000 diamètres, avec un objectif 1,30 Zeiss, une cellule motrice de la moëlle épinière colorée par la méthode de Golgi ou du nitrate d'argent réduit. Les expansions protoplasmiques se ramifiant en toutes directions et s'étendant sur un perimètre qui sou-

vent dépase 0,5 milim. nous sommes obligés de copier, non pas la totalité des ramifications, mais seulement une partie, c'est à-dire un seul plan focal. Dans ces conditions, la photographie que l'on obtient est tellement incomplète qu'il faut renoncer à en faire usage à la place de dessins. Voici pourquoi, bien que nous ayons toujours été des partisans de la microphotographie histologique, nous avons abandonné cet important moyen graphique, et nous avons employé les dessins dans nos ouvrages et

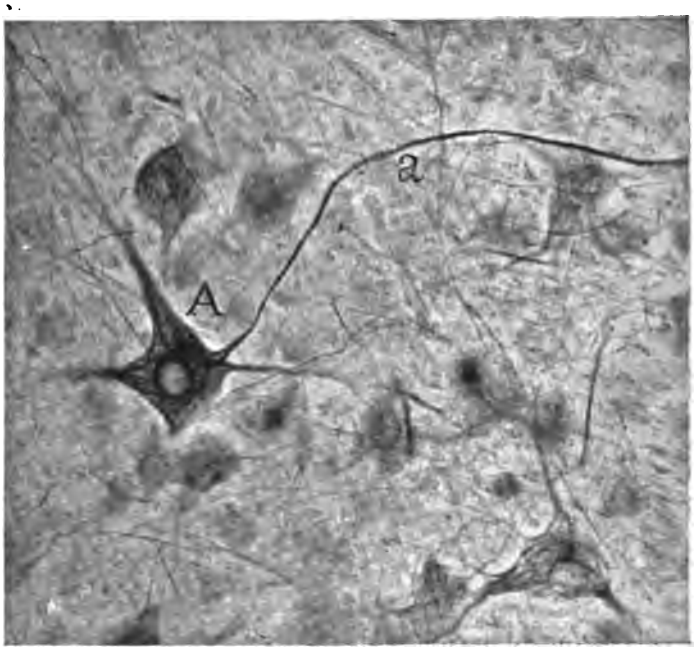


**Fig. 1. — Microphotographie d'une cellule du noyau interstiticiel des oiseaux. (Region de la calotte: Méthode de l'argent réduit). — *a*, axon allant au cordon longitudinal postérieur.**

monographies. Il est évident, que ce désavantage, dû au manque de pénétration focale des lentilles à fort grossisement, peut être obvié ou au moins diminué selon la formule d'Abbe $\frac{1}{\alpha}$ (unité de pénétration divisée par ouverture numérique) en employant des lentilles à foyer très long: mais de cette manière il nous faut renoncer, et aux forts grossisements, et au pouvoir résolutif des bons objectifs, et alors la photographie devient embrouillée, car elle reproduit en même temps tous les objets qui existent dans la coupe. Ce n'est que dans quelques occasions, par exemple, dans certaines préparations d'après la méthode de Golgi, dans lesquelles les cellules se détachent bien sur un fond clair et transparent,

qu'avec les objectifs à long foyer on obtient des reproductions microphotographiques assez bonnes. Il est évident que quelque fois nous aurons aussi la chance de trouver, de temps en temps, des cellules placées parallèlement à la coupe et dont la plupart des expansions se trouveront dans le même plan focal.

Comme exemples de cette chance, on peut citer dans certain cas, les cellules de Purkinje du cervelet, et quelques pyramides de l'écorce du cerveau du lapin ou du rat impregnées par la méthode de Golgi. Mentionnons encore les cellules impregnées par la méthode au nitrate d'argent

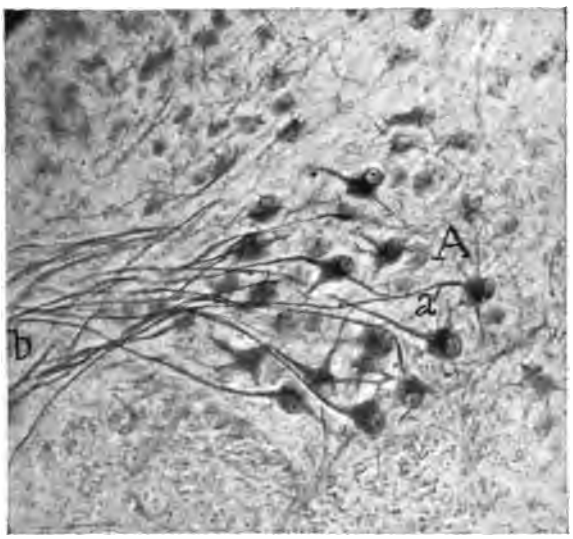


Fig. 2. — Noyau lateral supérieur du nerf moteur oculaire commun d'un oiseau jeune. (Nitrate d'argent réduit). — A, neurones; *a*, axons très épais; *b*, radiculaires dirigées d'abord vers la ligne mediane. (Microphotographie).

reduit, principalement les grandes cellules des embryons et animaux nouveau-nés. Dans la fig. 1 A, on voit une cellule du *noyau intersticiel* du bulbe des oiseaux, où grâce à l'enorme épaisseur de l'axon et à son parallélisme avec la coupe microtomique, on peut le suivre et le reconnaître dans un trajet assez long. Les coupes des noyaux oculo moteurs des oiseaux, dont nous reproduisons dans la fig. 2 A, une excellente préparation de Tello, sont également très instructives et se prêtent bien à la microphotographie. C'est aussi au hasard que nous devons de pouvoir montrer dans les microphotographies des figs. 3 y 4 les neurofibrilles des neurones de la sangsue et de la moëlle épinière du chien de 15 jours (chien soumis à l'action du froid). Dans la microphotographie de l'*Hirudo*

on arrive à distinguer non seulement les réseaux perinucléaires des cellules petites, mais encore un reticulum en voie de destruction, phénomène celui-ci que nous avons décrit dans un de nos derniers travaux (fig. 3 C).

Enfin dans la fig. 5 nous montrons une copie des néurofibrilles géantes de la moelle épinière du lezard en hivernation.

Les cellules A et B, appartiénnent au type moteur, tandis que celle photographiée en C, réprésente un corpuscule funiculaire.

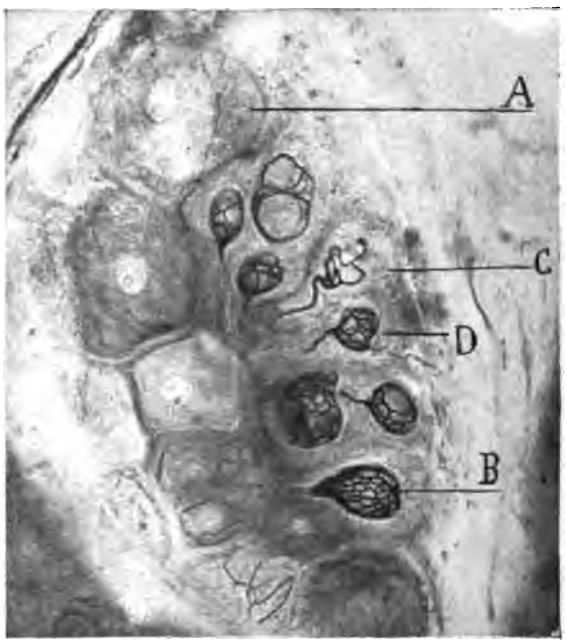


**Fig. 8. — Morceau du ganglion periésophagique de l'hirudo. Méthode de l'argent reduit. — A, cellule ganglionnaire á grand format; B, D, cellules à type petit et portant des réseaux neurofibrillaires perinucleaires; G, reticulum en voie de destruction (Microphotographie).**

Cependant tout ceci n'est pas resoudre le problème, mais l'écarter. Le microphotographe ne doit pas se limiter à copier tel corpuscule, dont grâce à l'ensemble heureux d'un grand nombre de circonstances, les inconvénients que nous avons indiqué ci-avant sont quelque peu diminués; il doit plutôt tâcher de trouver un moyen, même s'il est indirect, de dominer ces difficultés et d'obtenir des épreuves photographiques à forts grossisements de n'importe quelle préparation transparente et un peu épaisse.

De prime abord on dirait que le problème peut se resoudre jusque'à un

certain point en superposant plusieures photographies de divers plans successifs de l'objet à reproduire. En effet, puisque tout dessin bien fait d'une préparation quelque peu épaisse s'obtient en reproduisant en même temps les détails perçus dans plusieurs plans focaux successifs, on pourrait également obtenir un résultat pareil en superposant dans une copie synthétique les photographies pelliculaires partielles prises à chaque point focal de la coupe histologique. Avec l'espoir d'obtenir par ce

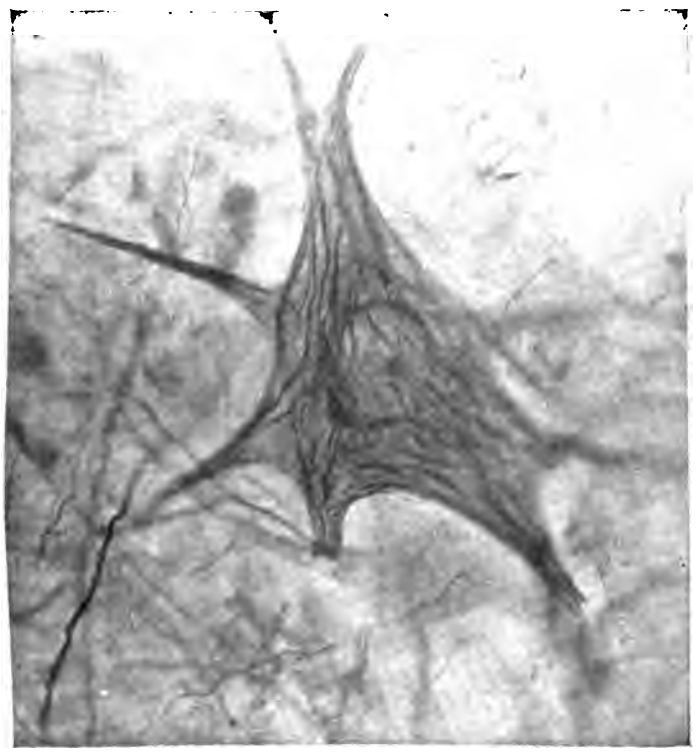

Fig. 4.—Cellule funiculaire de la moelle épinière du chien de quinze jours. Action du froid (10°) pendant deux heures. (Microphotographie).

simple moyen un résultat utilisable quoique non decisif, nous avons fait quelques photographies composées par cette méthode. Dans la fig. 6 nous montrons un de ces essais. Ainsi que l'on pouvait prévoir, le résultat, sans être tout à fait négligéable, n'est pas non plus très heureux. Dans cette photographie, où nous avons reproduit avec l'objetif 1.40,3 mm. de Zeiss une coupe du plexus gangliforme du pneumogastrique du chien adulte, nous avons superposé trois épreuves de trois différents plans de la préparation. Nous y voyons parfaitement les cordons et les perforations

du protoplasma d'une cellule fenêtrée; mais ce qu'il y à de mieux c'est que nous pouvons suivre le long cylindre-axe sur un parcours de plusieurs plans focaux. (a).

Malgrè tout, nous sommes forcés de reconnaître que les avantages de la photographie combinée sont assez mediocres, ne compensant pas le surcroit de travail que l'obtention des trois photographies suppose. Pour comprendre les défauts de cette méthode de microphotographie il suffit

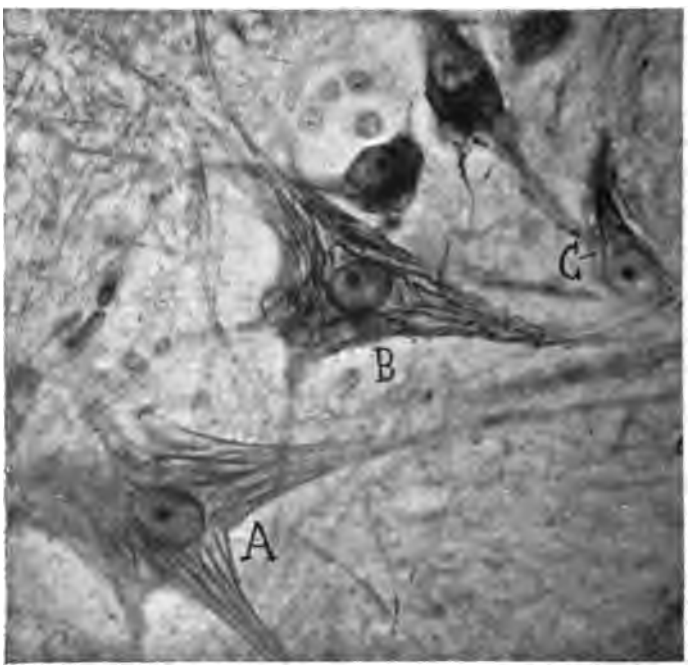


Fig. 5. — Cellules de la moëlle épinière du lézard en hivernation. — A et B, neurones motrices portant des neurofibrilles très épaisses; C, cellule funiculaire. (Microphotographie faite avec l'object. 1,40-8 mil., Zeiss).

de réfléchir un moment à la différence qui existe entre l'examen d'une préparation et la synthèse photographique des divers plans.

Lorsque nous examinons et étudions une coupe histologique, nous voyons parfaitement détaillés, à l'aide d'une mise au point rapide, plusieurs plans de l'object, sans prêter attention, par habitude, aux parties non mises au point, de telle façon que nous les oublions tout-à-fait; c'est par cela que la synthèse se fait exclusivement avec les images auxquelles nous avons prêté cette attention. On peut affirmer que pendant l'observation d'une coupe histologique, il existe un phénomène mental de renforcement de la region mise au point, dú à l'effort de l'attention, et une espèce

d'inhibition de tous les objects qui se présentent à la rétine sous forme de cercles de diffusion. Mais l'avantage principal, l'avantage decisif dans l'observation directe, consiste en ce que, à chaque plan focal, le fond blanc ou grisâtre des plans focaux non mis au point disparait. C'est ainsi que le contour des cellules et des fibres se montre très net et obscur.

Dans la méthode de la photographie combinée tout est différent. La lumière copie avec la même fidélité les regions mises au point que les re-

Fig. 6. — Portion du ganglion plexiforme du nerf vague du chien adulte. — A, cellule fénétrée: *a*, axon très long. (Microphotographie combinée).

gions voisines, et ce qui est encore pire, il nous est impossible de nous débarrasser dans chaque copie destinée à la superposition, du fond grisâtre ou sombre correspondant aux parties non detaillées: il en resulte la difficulté d'obtenir des épreuves positives, car la lumière aura une grande peine à traverser toutes ces parties sombres. C'est pourquoi les lignes noires de chaque negatif partiel deviendront plus ou moins grisâtres et perdront en clarté et netteté dans l'epreuve positive: il faut encore ajouter, le manque de netteté dû à l'épaisseur, non négligeable, des clichés pelliculaires. Cet empâtement relatif des clichés, nous oblige souvent,

pour diminuer l'effet des pénombres, à faire usage de la chambre obscure pour obtenir l'épreuve positive, et il va sans dire qu'ainsi on crée encore une nouvelle complication (1).

Néanmoins voici les conditions nécessaires pour obtenir quelques résultats favorables par cette methode:

1) Emploi de préparations très transparentes qu'on peut obtenir en les montant dans du baume sec liquéfié au préalable au moyen de la chaleur ou dans la resine dammar. Les coupes seront montées sans lamelle, comme dans les préparations de Golgi.

2) Préférér pour être photographiés les préparations où il y ait peu d'objets et où ceux-ci se détachent parfaitement bien sur un fond transparent.

3) Lorsque l'obtention de l'épreuve positive doit se faire dans l'appareil photographique il est bon de faire deux copies sur verre (l'une avec la gelatine tournée en arrière) et une pélliculaire, pour faciliter ainsi le repérage qui est quelques fois très difficile et même impossible lorsque les trois clichés sont pelliculaires.

Nous avons ci-avant indiqué que la photographie composée ne peut être considerée comme une solution satisfaisante du probleme: il faut plutôt chercher celle-ci dans l'emploi de la cronophotographie ou cinématographe microphotographique. La réproduction correcte de tous les plans mis au point d'une preparation, peut parfaitement s'obtenir en transformant en relations de temps les rélations de profondeur ou d'espace de la photographie combinée: il suffit pour cela de faire une projection successive sur un fond blanc, des différentes images microphotographiques correspondantes à un nombre égal de plans focaux. De cette façon la rétine perçoit à chaque moment les détails de la région de l'objet mise au point, sans l'empâtement dû à la projection simultanée des images de plans différents. Nous obtiendrons également, rien qu'en calculant le temps qui doit séparer une image projectée de l'autre, cette sensation de profondeur ou de relief rélatif que nous obtenons avec la vis micro-

(1) Les mêmes inconvenients a le procédé recommandé par quelques auteurs et tout dernièrement employé par Pinoy, consistant en faire varier la vis micrométrique pendant l'impression à la lumière pour mettre au point les différents plans de la préparation. Certes, avec cette façon d'opérer, dont nous avons fait, il y a longtemps, des essais peu encourageants, on ne prend qu'une microphotographie; mais cette épreuve manque de netteté, montre un aspect grisacé tant en vertu des raisons ci-dessus indiquées qu'à cause des deplacéments produits dans le microscope par le mouvement de la vis micrométrique, Bien qu'essentiellement egal à celui-ci, le procédé des trois images en diffère par cet avantage, savoir: que chacun des clichés obtenus est fort bien detaillé et peut s'employer comme une épreuve microphotographique ordinaire. Voyez: *M. E. Pinoy:* Nouvel appareil de Microphotographie &, *Compt. rend. de la Societé de Biol. de Paris, Seánce du 8 Dec.*, 1906.

métrique en examinant une préparation au microscope. Il est évident que rien ne s'opposerait (bien au contraire, nous y gagnerions), à ce que nous élévions à 6 ou 10 le nombre des images des plans focaux de chaque champ microscopique.

Nous avons deux moyens pour réaliser cette idée.

*a*) D'abord en nous servant d'une espece de cinématographe simplifié parcil à l'ancien revolver photographique de Marey, avec lequel on puisse projeter successivement sur un écran, plusieures microphotographies que l'on aurait obtenu sur un disque tournant en verre: *b*) En employant le cinématographe ordinaire à pellicule avec les modifications nécessaires à sa nouvelle fonction.

La première méthode exige la construction d'un appareil spécial assez simple (puisqu'il s'agit seulement, de communiquer un mouvement tournant, avec des arrêts succesifs, à un disque en verre couvert d'une substance sensible à la lumière), qui puisse en même temps servir à la photographie microscopique et à la projection sur un écran blanc.

La seconde méthode a l'avantage d'employer un appareil que l'on trouve couramment sur le marché. Pour voir jusqu'à quel point l'idée de la cronomicrophotographie à plusieurs plans focaux est profitable, nous avons fait quelques essais avec un cinématographe Gaumont, et les resultats ont été assez favorables. Nous avons employé la lumière du soleil, qui nous a permis d'obtenir des instantanées; et pendant que l'appareil fonctionnait un aide faisait tourner alternativement la vis micrométrique dans un cadran de cercle, dont les limites, déterminées au prealable, correspondaient à la mise au point des plans extrèmes de la coupe histologique.

On comprend aisement que le cinematographe ordinaire imaginé et fabriqué pour les projections animées, doit subir quelques modifications importantes propres à sa nouvelle fonction. Tout d'abord, la pellicule de deux centimètres de largeur, sera substituée par une pellicule au moins deux fois plus large, avec laquelle on puisse obtenir des images de 6 centimètres de côté. La longueur, par contre, peut être réduite; deux ou trois mètres suffisent. En second lieu il faudrait aussi lier, au moyen d'un dispositif produisant un nouvement de va et vient, la manivelle du cinématographe à la vis micrométrique du microscope. Et finalement, pour les cas où il faut une longue exposition à la lumière (emploi de lumière electrique, petits diaphragmes, préparations aux couleurs peu photogéniques), il serait bon que l'appareil possèdàt un dispositif permettant à la pellicule de s'arrêter pendant quelques minutes devant la chambre microphotographique. Il est évident qu'en travaillant dans ces conditions on obtiendrait les meilleurs résultats avec des films circulaires ou continus, à l'ob-

jet de faire passer un nombre illimité de fois les images devant l'objectif projecteur. Lorsque la préparation presentera plusieurs champs également intéressants, on fera usage de pellicules longues de plusieurs mètres, pour pouvoir ainsi y inscrire succesivement les images multiples de chaque région de la coupe histologique (1).

**II. Chromomicrophotographies par la méthode trichromique et la méthode interférentielle de Lippmann.**— On comprend aisément les merveilleux résultats que l'on pourrait obtenir par la combinaison du procédé crono-photographique que nous venons de decrire et la célèbre méthode de chromo-photographie de Cross et Ducos d'Hauron. Il suffit pour y arriver, de faire succesivement trois copies de trois plans focaux d'une coupe histologique avec de la lumière verte, orange et violette. La synthèse chromatique de ces micro-photographies s'obtient en éclairant les diapositifs à projection (pellicule ou plaque tournante) sous un verre de la même couleur que celle ayant servi à prendre le négatif. Cette méthode de chromo-photographie est identique en principe à la méthode dite de synthèse chromatique *additive*, qu'on emploie dans le chromoscope de Ives et autres appareils semblables; la seule différence consisterait en ceci: par la méthode de la chromo-photographie ci-dessus mentionnée la synthèse des couleurs a lieu *dans le temps*, grâce au phénomène bien connu de la persistance des images rétiniennes; tandis que dans la *méthode additive*, notre rétine synhtètise simultanement les trois images du vert, violet et orange, donnant lieu au blanc par la superposition de ces trois couleurs dans les mêmes cônes de la rétine.

Nous ne voulons pas insister sur cette manière de projeter les copies colorées des préparations micrographiques, parce qu'il s'agit d'une méthode dont les principes sont assez connus, et nous allons nous borner à la description de la technique de la méthode interférentielle de Lippmann que nous avons apliquée avec succès pour obtenir des photochromies de préparations histologiques colorées.

(1) D abord, nous n'avions employé dans ces experiences que des objetifs faibles afin d'atteindre l'instantanéité. Mais tout dernièrement, nous avons fait des essais avec l'objetif a immersion homogène 1'40, Zeiss, 8 mil. en combinaison avec l'oculaire projecteur 2, et en nous servant de la lumière du soleil. Les objets réproduits ont été des coupes du cervelet, de l'écorce cérébrale, des ganglions rachidiens, des ganglions de la sangsue &, impregnées soit par la méthode de Golgi, soit par celle à l'argent reduit. Dans ces conditions on a très bien réussi en tournant lentement la manivelle du cinematographe, de façon que chaque image fut exposée à la lumière $^1/_8$ ou $^1/_4$ do second. Naturellement la projection de la pellicule positive se fait plus rapidement, afin d'obtenir une vitesse égale à celle de la mise au point ordinaire. Il va sans dire que pendant la prise du cliché pélliculaire un aide faisait tourner très doucement la vis micrométrique.

**III. Méthode interférentielle de Lippmann.**—D'après nos renseignements cette belle méthode n'a pas encore éte appliquée à la réproduction des preparations micrographiques, sans doute à cause des difficultés concernant la fabrication de bonnes emulsions sensibles, et à la délicatèsse des opérations d'exposition à la lumière et de developpement des épreuves.

Malgrè tout, il faut convenir que ces dificultés, devant desquelles un grand nombre d'amateurs photographes a réculé, sont à présent moins grandes grâce aux travaux de Lumière, Valenta, Luppo Cramer, Neuhauss (1), Rothé Lehmann (2) et surtout de Lippmann qui a simplifié heureusement la méthode primitive et a publié d'excellents renseignements pratiques pour éliminer les probabilités d'insuccés dans la fabrication des plaques.

Cela n'est pas dire que l'on puisse du prémier coup y réussir avec une perfection absolue. Pour obtenir des bons résultats avec une constance presque complète il est indispensable une certaine habileté, que seulement la pratique de la méthode peut nous donner. Nons croyons néanmoins que toute pérsonne habituée à l'exactitude des travaux de laboratoire surmontera facilement les difficultés de la fabrication de l'émulsion et du developpement des plaques, et arrivera dans deux ou trois mois d'essais à obtenir de bonnes photochromies interférentielles macroscopiques et microphotographiques, à condition de s'en tenir aux suivantes prescriptions auxquelles nous sommes arrivés après deux années d'experiences et d'études.

*a*) *Fabrication de l'émulsion transparente.*—Une des conditions les plus importantes pour réussir c'est de se procurer des produits chimiques d'une grande pureté, puisque la moindre altération des matières premières, ainsi que le non parfait nettoyage des outils dont on fait usage pour préparer l'émulsion trouble les réactions et empèche ou fausse la reproduction des couleurs.

Toutefois, avec une mauvaise gélatine et un nitrate d'argent pas très pur on peut quelquefois fabriquer des plaques transparentes; mais bien souvent les épreuves donnent des couleurs dépourvues d'éclat et des blancs voilés ou virant vers le gris, le jaune ou le bleu. Or, pour les travaux microphotographiques il faut employer des emulsions excellentes qui puissent reproduire avec une grande énergie et luminosité toutes

(1) *Neuhauss:* Die Farbenphotographie nach Lippmann's Verfahren. Halle. 1898. Voyez aussi. — *Photographiche Rundschau.* Bd. 14, 1900

(2) *H. Lehmann:* Beiträge zur Theorie und Praxis der direkten Farbenphotographie &. Freiburg. i. Br. 1906.

les couleurs du spectre et fournir des épreuves qui brillent comme un miroir (1).

Nous employons la gélatine preparée par la maison Lautenschläger de Berlin que Neuhauss a aussi recommandé (2); le nitrate d'argent et le bromure de potassium proviennent de la fabrique Merck et portent l'etiquette «*purisim. pro analise*».

Voici la formule qui nous a donné les meilleurs résultats:

On met dans un flacon à large goulot les substances suivantes:

| | |
|---|---|
| Gélatine Lautenschläger..... ... | 4 grammes (3). |
| Eau distillée..... | 100 cent. cub. |
| Bromure de potassium..... | 0'55 grammes. |

Avec un agitateur en verre on mélange bien ces substances et on les porte au bain marie. La gélatine et le bromure dissouts, et pendant que la température du mélange se trouve entre 35 et 40 degrés, on ajoute les sensibilisateurs chromatiques suivants:

| | |
|---|---|
| Solution alcoolique de cyanine au 1/500..... | 5 cent. cub. |
| Id. id. d'erytrhosine au 1/500..... | 2 » » |
| Solution saturée de rouge de glycine dans de l'alcool absolu ..... | 8 » » |

Au moment ou l'on ajoute ces liquides colorés, le mélange prend une couleur rouge de vin. Les solutions d'erythrosine et de cyanine peuvent se conserver parfaitement pendant plusieures semaines, mais la solution de rouge de glycine il faut la preparer exprofeso chaque fois, une heure avant d'être employée, car c'est une couleur peu soluble dans l'alcool d'où elle précipite peu après.

Sans perte de temps, on porte le liquide dans une chambre obscure eclairée par une lanterne à lumière jaune et en une seule fois on ajoute:

| | |
|---|---|
| Nitrate d'argent fraichement pulverisé..... | 0,75 grammes. |

Pendant la double décomposition, la température du liquide peut varier sans inconvenients entre 25 et 40 degrés. Neuhauss recommande

(1) On fabrique à Munich chez Krasender et Cie. d'après les indications de Lehmann, des plaques transparentes pour la photochromie. Malheureusement les essais que nous avons fait avec ces plaques, malgré leur grande sensibilité (celles que nous fabriquons ne sont pas si sensibles), présentent un grave défaut, savoir que les couleurs sont assez fanées et les blancs apparaissent d'une nuance grise olivâtre et sans éclat. Les copies montées derrière un prisme en verre, s'améliorent beaucoup, mais elles sont toujours bien inférieures à celles que nous obtenons avec le procèdé recommandé par Lippmann et légèrement modifié par nous.

(2) La gelatine Dreschen employée par Lippmann nous à aussi donné de bons résultats. Néanmoins il nous a paru que celle de Lautenschläger de Berlin conseillée par Neuhauss, donne plus constamment des images brillantes.

(3) Dans le printemps et avec une temperature de 18° à 20° on peut ajouter sans inconvenient un demi gramme et même un gramme de plus.

des températures plus elevées, mais il nous parait qu'avec celles-ci les chances d'obtenir une emulsion à grain trop gros sont bien plus considérables. Nous conseillons au lecteur, afin de regulariser le travail et pour eviter des échecs, de s'en tenir d'abord à la temperature de 30 à 35 degrés.

Avis important.—Si l'on désire un grain très fin, très apropié à la reproduction, avec une grande netteté, du blanc et de toutes les couleurs, il convient d'agiter doucement, pendant la double decomposition, le liquide, avec un agitateur en verre. On obtient ainsi des plaques lentes mais très brillantes. Mais si l'on désire une emulsion rapide, qui donnera pourtant encore toutes les couleurs, il faudra, aussitôt que l'on aura ajouté le nitrate d'argent, agiter vivement le flacon. En effet, nos experiences nous ont démontré que la grandeur du grain et par consequence la sensibilité de l'emulsión sont en grande partie une fonction du phénomène physique de l'agitation. Ainsi, le mouvement du liquide convenablement gradué pour chaque cas particulier, nous donne le moyen, d'obtenir des emulsions dont la sensibilité varie entre 1 et 3. L'agitation n'agit que pendant le moment de la genèse du bromure d'argent; une fois celui-ci formé, il est inutile de remuer (1).

L'émulsion, qui est terminée en 3 à 4 minutes, on la filtre à travers deux feuilles de papier à filtrer superposées, et on l'étend sur des plaques de verre bien propres en quantité nécessaire pour les couvrir. L'excès de liquide qu'on egouttera (mais pas trop toutefois; à peu près comme dans l'exécution des clichés au collodion), sera versé dans un autre flacon. La solidification de la gélatine se fera sur une planche horizontale en marbre ou en verre épais, et durera quelques minutes (2). Une fois la solidification terminée, on passe à l'opération du lavage pour en extraire les sels nuisibles.

Généralement les cultivateurs de la methode de Lippmann lavent chaque cliché pendant dix minutes à l'eau courante d'une fontaine. Nos expériences nous ont prouvé qu'un lavage aussi minucieux et aussi long n'est pas nécessaire; il suffit d'abandonner pendant une heure les clichés dans une cuvette pleine d'eau filtrée, qu'on renouvellera trois fois (3). De temps en temps, on agitera la cuvette pour faciliter la dyalise.

(1) On peut aussi augmenter quelque peu la sensibilité de l'émulsion en la laissant, avant de faire les plaques, une demi heure dans le bain marie à 40°.

(2) La plupart des tâches des clichés sont produites par la poussière qui tombe sur la gélatine pendant la solidification. Pour y remedier, pendant ces moments critiques nous protégeons les plaques avec un grand courvercle en carton humide. La gélatine étant prise, la poussière n'est plus à craindre.

(3) Si l'eau n'était pas bien filtrée il apparaitrait sur la gélatine un precipité poussiéreux qui eteindrait plus tard les couleurs.

Détail important. D'après les conseils de Lumière, il faut avant de laver les clichés les mouiller pendant quelques secondes avec de l'alcool à 40 degrès ou absolu. Si l'on ne procèdait pas ainsi la gélatine se remplirait de bulles d'air et l'eau ne pourrait pas pénétrer dans l'épaisseur de la couche sensible.

On a beaucoup discuté sur la manière de dessécher les plaques et sur la température la plus favorable. Neuhauss affirme qu'il est impossible d'obtenir des couleurs si l'on dessèche à moins de 25 degrès; nous croyons que cette condition est très difficile à remplir, car à une telle temperature la gélatine fond, et en outre la couche sensible présente lors du developpement des plis ou des rides et elle tend à se détacher du verre, ce qui la rend inutile. En réalité on a trop éxagéré l'importance de la dessication et de l'humidité de l'air. Nous avons pratiqué un grand nombre d'expériences comparatives avec une même émulsion de bonne qualité et nous sommes convaincus que ni la température, ni non plus l'humidité de l'air (et partant la rapidité avec laquelle les plaques se dessèchent) n'ont pas d'influence essentielle sur la bonté des emulsions (1). C'est ainsi que certaines plaques qui ont été desséchées en 24 heures dans notre laboratoire ont donné les mêmes résultats que celles dont la dessication dans l'étuve à 20 degrés a seulement duré 2 heures. C'est donc là un affaire de commodité et de propreté et nous nous bornerons à conseiller au lecteur que, dans le but d'eviter des taches produites par la poussière, il place les plaques dans une étuve Roux réglée à 19 ou 20 degrés et les y laisse appuyées aux parois. Au primptemps et en automme la chaleur artificielle n'est plus nécessaire, puisque la température de l'air ambiant est suffisante (16 à 20 degrés). Si l'opérateur ne possède pas d'étuve et est forcé de travailler en hiver, il faut qu'il choississe de préférence pour la fabrication des émulsions les journées les moins humides, et qu'il laisse séjourner les plaques pendant au mois 12 heures dans une chambre obscure.

On a longuement insisté sur la question de l'épaisseur de la couche d'émulsion. Un nombre infini d'observations comparatives et surtout l'étude de la structure des épreuves épaisses et minces (2) nous prouvent qu'à moins d'être très grande, l'épaisseur de la gélatine n'a pas d'influence sur le phénomène de la production des couleurs. La cause, comme nous l'avons démontré, est due à ce que les phénomènes interférentiels

(1) Quelquefois nous avons noté que les plaques desséchées à 20°, etaient un peu plus sensibles que celles desséchées à 10° où 12°.

(2) Le mesurage de l'épaisseur de la gélatine apte à donner des couleurs brillantes a fourni comme résultat un coefficient oscillant entre 5 μ et 30 μ. Nous avons obtenu des couleurs très belles même avec des couches de 40 μ d'épaisseur.

sont un produit exclusif de la fonction analitique des premières feuilles de Zenker (trois à quatre), tandis que toutes les autres situées plus profondément sont parfaitement inutiles, et elles prennent seulement part au phénomène interférentiel dans certains cas exceptionnels où le dépôt metalique dû au developpement est extremement pâle et transparent. On voit donc parfaitement que même dans les clichés dont la couche d'émulsion est très mince il y aura toujours une épaisseur suffisante pour que les trois ou quatre lames superficielles puissent s'y inscrire (1).

*b*) ***Sensibilité des émulsions.***— Malheureusement les émulsions qui parviennent à donner des blancs splendides et des couleurs brillantes ont une sensibilité assez médiocre, bien inférieure à celle du collodion humide. Mais il nous importe de déclarer tout de suite qu'on peut augmenter cette impresionabilité de plusieures façons. Nous avons déjà indiqué que nous pouvons la doubler au moment de la décomposition moyennant l'agitation, et cette sensibilité devient encore plus grande si la température du liquide monte à 40 degrés. Une action semblable quoique un peu risquée, peut également s'obtenir d'après mes experiences, en ajoutant une ou deux gouttes d'ammoniaque. De la même façon peut-etre, agit l'addition du sulfite de soude recommandé par Valenta. Si au lieu du nitrate d'argent cristallisé on fait usage du nitrate d'argent fondu et pulvérisé on augmente également la sensibilité des plaques. Toutes ces substances agissent selon nous, d'une façon analogue, en faisant varier le volume des grains du bromure d'argent dont les dimensions changent sous l'action de la chaleur et des substances alcalines. Nous devons néanmoins noter que les meilleures émulsions, c'est-à-dire celles qui donnent les blancs les plus purs et les plus brillants ainsi que les couleurs les plus belles, sont précisement les plus lentes, c'est-à-dire celles qui ont été fabriquées sans addition d'alcali et à de très basses températures (ne dépassant 35 ou 40 degrés).

Les plaques déjà terminées peuvent être rendues plus sensibles selon Lumière, Valenta, Neuhauss, &., en les plongeant dans une solution de nitrate d'argent. La solution suivante de Valenta, modifiée par Rothé et par nous, élève la sensibilité de deux à trois fois:

| | |
|---|---|
| Alcool absolu..... | 100 cent. cub. |
| Acide acétique..... | 5 gouttes. |
| Solution à 10 pour 100 d'azotate d'argent..... | 1,5 cent. cub. |

Cette solution precipite quelque peu d'argent les jours suivants à sa preparation. Il faut donc ne l'employer que lorsqu'elle apparaîtra parfaitement limpide.

(1) *Cajal:* Estructura de la placa lippanniana, &. *Boletin de la Real Acad. de Ciencias de Madrid*, 1906.

Le badigeonnage avec cette solution doit se pratiquer quelque temps (une demi heure à deux) avant l'emploi des plaques. Celles-ci, devront être soigneusement égouttées sur du papier buvard et pour accélérer la dessication on les agitera, pendant un minute, dans l'air. Pour que la gélatine devienne parfaitement séche on placera les plaques presque verticalement dans une armoire de la chambre obscure. Si la région inférieure de la gélatine ne séche pas vite elle apparaîtra plus tard recouverte d'un voile métallique (1).

Regle générale : lorsque le travail microphotographique n'exige pas l'emploi de plaques rapides on doit s'abstenir du bain d'azotate d'argent, car ce métal en contact avec le mercure a une tendence très marquée à produire des metallisations qui deviennent plus visibles lors du developpement. Malheureusement, aucun des procédés recommandés pour les eviter donne des résultats surs. Néanmoins l'emploi du mercure chimiquement pur et récemment filtré ainsi que d'une solution absolument limpide et faible d'azotate d'argent rendent moins fréquent cet accident, que l'on considère avec justice comme étant le plus désagréable de tous ceux qui peuvent se présenter dans la pratique de la méthode de Lippmann (2).

c) *Manière de disposer l'appareil microphotographique et exposition à la lumière.* — La sensibilité à la lumière si faible des emulsions transparentes nous force, d'une part, à rennoncer aux forts grossisements microphotographiques et d'autre part à nous en tenir exclusivement aux rayons directs du soleil comme source de lumière

La manière de disposer l'appareil microphotographique est la même que d'habitude avec les modifications suivantes :

1) La cuvette d'eau destinée à l'absorbtion des rayons de chaleur (qui seraient désastreux pour la préparation) doit contenir en dissolution une quantité très petite (quelques milligrammes) de bichromate de potasse ou d'une autre substance colorante quelconque d'une nuance faiblement orangée (mélange de jaune d'aniline et d'erythrosine). Le pouvoir absorvant de cette dissolution sera tel qu'en regardant à travers l'objet à

(1) Nos avons fait des essais systhematiques avec des solutions argentiques plus concentrées telles que au 0,4 et 0,6 pour 100; mais ces bains, outre qu'ils donnent lieu très facilement à des tâches metalliques, ils ont le grave inconvenient d'obscurcir l'éclat des couleurs. C'est là un défaut très regretable, car grâce à ces solutions riches en argent, nous avons constaté une augmentation de sensibilité 6 et même 8 fois plus grande que celle qui possédent les plaques non traitées par ce bain. Ce surplus d'impresionabilité aurait permis de faire des portraits à la lumière diffuse du jour en 20 ou 30 secondes.

(2) D'après nos expériences, les metallisations diminuent ou disparaissent complétement en frottant les plaques, avant le developpement, avec une peau de chamois très fine. Lorsque le chifre de l'argent depasse 0,2 pour 100, cette opération est absolument indispensable.

photographier il doit conserver toutes ses couleurs sauf une teinte légèrement jaune paille pour les blancs. Cet écran liquide est indispensable dans la photographie des préparations contenant des objets bleus ou violets (1). Tout excès d'absortion pour les rayons bleus et violets rendrait impossible la reproduction du blanc qui apparaitrait d'une couleur plus ou moins jaunâtre. Seulement, lorsque l'on travaille pendant les heures de l'après midi avec un soleil où les rayons orangés, rouges et jaunes dominent, on peut supprimer l'écran (à partir de 3 ou 4 heures de l'après midi en hiver et de 5 heures en été). Il est évident que l'écran peut également être formé par un verre coloré mis devant le condensateur lumineux (2).

2) L'image du soleil fixée avec un heliostat sera projectée sur le milieu de la préparatión, non pas avec un condensateur Abbe dont les images sont trop petites, mais avec un objectif photographique très lumineux. Nous employons avec d'excellents résultats un bon planar de Zeiss à 105 mm. de distance focale et dont l'image solaire atteint presque quatre millimètres. Si l'on ne possède pas un heliostate, il faudra que pendant tout le temps de l'exposition un aide contrôle et dirige au centre de la preparation l'image solaire, en faisant bouger convenablement le miroir : ce contrôle et la manoeuvre de projeter l'image du soleil dans le centre de la préparation devient bien plus facile si l'on met au dessous de la préparation un papier noir avec un trou au centre un peu plus grand que l'image projectée du soleil. Par ce moyen on voit très bien la moindre déviation du foyer lumineux et nous pouvons regarder et suivre sans nous éblouir le disque brillant de l'astre.

3) On choisira de préférence les objectifs apochromatiques suivants, Zeiss: apert. 0,65, de 8 mm. de distance focale, et apert, 0,95 de 4 milimètres de distance focale. Le meilleur oculaire à projection c'est le n° 2. Si les emulsions sont très sensibles on peut egalement employer l'oculaire n° 4. On aimerait bien employer les objetifs apochromatiques à immersion homogène; mais la lenteur relative des plaques nous forcerait malheuresement à des expositions très longues, avec quoi on risquerait

(1) Dans les préparations presentant exclusivement dos objets rouges, jaunes ou verts ou pourra s'en passer. Cet écran aussi est nuissible lorsque les coupes sont montées en baume ou dammar ancien montrant une nuance jaune paille. Dans ces conditions on obtient souvent, même sans écran, au lieu d'un fond blanc un fond jaunâtre.

(2) Nous employons pour les photographies macroscopiques d'après la méthode de Lippmann, au lieu de l'écran, une couche do collodion coloré, avec lequel nous badigeonnons le verso du cliché quelques minutes avant l'exposition. Ce collodion, formé de cotton-poudre au 2 pour 100, contient quelques milligrammes d'aniline jaune et une très petite quantite d'eosine ou d'erhytrosine. On obtient ainsi une pellicule d'une teinte orange très faible.

d'endommager, malgré la cuvette absorbante, les systhèmes optiques.

4) Au lieu de placer la plaque dans le chassis ordinaire on le placera dans le chassis spécial à mercure nécessaire pour la photographie d'après la méthode de Lippmann (1).

5) Finalement, la longueur du soufflet de l'appareil photographique ne sera pas trop grande pour ne pas être forcé à trop exagérer l'exposition. Nous ne dépassons jamais 45 à 50 centimètres.

*d) Exposition à la lumière.*—Il est très difficile d'indiquer des chifres exacts touchant la durée de l'exposition, laquelle varie beaucoup selon les objectifs et oculaires employés, la sensibilité de l'émulsion, la hauteur du soleil sur l'horizon, l'intensité de la couleur de la cuvette-écran, la longueur du soufflet de l'appareil, le diaphragme du concentrateur, l'épaisseur et la coloration de la préparation microscopique, & &. Malgré tout, pour orienter le lecteur nous allons présenter un exemple. La microphotographie d'une coupe de langue injectée au carmin, en employant l'objectif apochromatique apert. 0,65 de 8 mm. de distance focale, oculaire n° 2, soleil à deux heures de l'après-midi au mois de Janvier, plaques sans nitrate d'argent assez sensibles, demanda une exposition de 10 minutes. Le bain d'argent aurait pu diminuer ce temps de deux tiers ou trois quarts, et sans aucun doute avec le soleil d'été la pose aurait pu être réduite à trente ou quarante secondes.

*e) Développement des clichés.*—Dans une chambre obscure eclairée par une lumière orangée ou bien rouge clair, on plonge le cliché dans la solution suivante, modification du bain de developpement conseillé par Lumière (2):

| | |
|---|---|
| Eau | 250 cent. cub. |
| Acide pirogallique à 1,25 pour 100 | 10 » » |
| Solution de bromure de potassium à 10 pour 100 | 12 cent. cub. |
| Amoniaque | 8 » » |

Au bout de dix à douze secondes, il faut rétirer la plaque de ce bain; même si l'on ne voit que des traces legères de développement. Généralement ce n'est que l'image qui apparait très vite et dont la couleur est jaunâtre et tellement transparente qu'à peine on la reconnaît par ré-

(1) Ces chassis sont fabriqués à Paris chez Gaumont et chez Charles Mendel, rue d'Assas, 118 bis, et à Berlin par la maison Stegemann, Oranienstrasse, 151. Ceux que nous possédons construits par Gaumont (rue Saint Roch, 57 et 59, Paris), ne laissent rien à desirer.

(2) La formule de Lumière, où dans 75 cent. cub. d'eau on ajoute 5 cent. cub. d'ammoniaque est trop active et l'on court le danger d'un sur-developpement, à cause de la grande rapidité avec laquelle se fait la réduction. En général, comme le dit Neuhauss, les bains dilués, non seulement permettent mieux le contrôle du développement, mais donnent des couleurs bien plus purs et brillants qui les bains trop actifs.

flexion, qui correspond aux lamelles de Zenker; au contraire, l'image bien plus foncée qui se montre à partir dès douze secondes, résulte de la réduction du bromure d'argent placé entre les dites lamelles, et par consequence, au lieu de servir à renfoncer les couleurs, elle les efface et les trouble, parce que ce depôt métallique diminue considérablement le contraste existant entre les feuilles de Zenker et les espaces nodaux. Le même éffet désagreable se produit par les poses trop longues. surtout si l'on n'a pas la precaution de l'amoindrir par un développement très rapide (1).

Il faut savoir—et sur cette particularité ont insisté avec raison bien des auteurs—que le cultivateur de la méthode de Lippmann ne doit pas entreprendre le développement avec l'intention de produire une image bien visible par transparence, sinon avec l'idée d'initier très légérement la réduction au niveaux des *maximes* lumineux, tout en laissant au renforcement le soin de terminer l'épreuve et de la donner tout son éclat. Il faut donc, cesser tout de suite l'action de l'acide pirogallique, et proceder au lavage du cliché avant que les espaces nodaux qui ont été aussi plus ou moins impressionnés, ne commencent à noircir. Dans ces conditions on comprend aisément que le renforcement n'agira que sur les couches de Zenker dont le grain en s'epaissisant augmentera la puissance réfléchissante du depôt métallique et par consequence l'intensité des couleurs.

Aussitôt qu'on aura enlevé le cliché du bain de developpement, on le lavera quelques secondes avec un jet faible d'eau et on le plongera jusqu'a devenir tout-à-fait blanc dans une solution de sublimé à saturation. On lave de nouveau pendant 5 à 8 minutes, en faisant attention de ne pas endommager la couche superficielle du cliché, où se trouve le blanc, avec une trop grande intensité du jet d'eau. On le plonge après, jusqu'à devenir bien noir, dans la solution suivante:

| | |
|---|---|
| Solution saturée à froid de sulfite de soude. ..... | 50 cent. cub. |
| Amidol..... | 1 cuillérée à café. |

Ce bain peu très bien se conserver deux à trois jours.

Nouveau lavage pendant 10 minutes. On ne procede pas à la fixation, qui a de grands desavantages (2). On laisse sécher le cliché soit spontanément soit en le mouillant avec de l'alcool absolu.

(1) Certaines emulsions ayant tendance à donner des couleurs sans éclat et des blancs à peine visibles, exigent un bain de développement encore moins actif. Pour ces emulsions nous employons l'amoniaque au 1,50 tout en augmentant à 20 la proportion de bromure. Il faut aussi extraire très rapidement la plaque du bain. En procédant ainsi nous avons bien souvent tiré profit des emulsions qu'après un développement ordinaire on aurait pu considérer comme non reussies.

(2) De même que O. Wienner, Lehmann et autres, et après de longues experiences comparatives, nous avons abandonné la fixation avec l'hiposulfite qui, entre autres inconvenients, a celui de changer la nuance de la couleur. On comprend

*f) Formation du fond noir et montage des épreuves dans des prismes.*— Aussitôt que l'épreuve est sèche, les couleurs apparaisent plus ou moins brillantes selon l'émulsion employée, la durée de la pose, le dévéloppement, le renforcemet, &. Si l'on à fait toutes ces manipulations avec soin, les blancs doivent apparaître purs et brillants dans n'importe quel angle d'incidence de la lumière: les couleurs au contraire ne se voient qu'avec une ilumination presque normale. Lorsque l'on ouvre l'angle formé par le rayon d'incidence et le rayon refléchi la nuance de la couleur change vers le vert et le bleu. Le noir est représenté dans le cliché par les régions claires et transparentes; il n'existe donc pas et il faut le créer en vernisant le verso avec du bitume de Judée ou mieux encore avec un mélange de résine Dammar dans du xylol et de l'encre d'imprimerie.

L'épreuve peut très bien être éxaminée sans aucune monture speciale, mais de cette manière plusieurs désavantages, difficiles à supprimer, se présentent: 1) La tendance des couleurs à virer au rouge sous l'action de l'humidité de l'air. 2) La vulnérabilité de l'image qui ne peut pas se conserver sans danger sous l'action directe de l'air. En effet, d'après mes experiences, les blancs s'abiment très vite, probablement à cause d'un phénomène d'oxidation, altération d'autant plus facile que cette couleur est produite (1) par la reflexion de la première lamelle de Zenker très épaisse et tellement superficielle qu'elle est presqu'en contact avec l'air. 3) Le trouble que dans la valeur des couleurs produit l'action interferentielle de la surface de la gelatine. 4) Enfin le luissant spécial très gênant de la plaque au niveau des noirs de l'image.

Tous ces inconvenients disparaissent en examinant les épreuves, ainsi que le recommande O'Wiener, dans une cuvette de benzol ou mieux encore en les collant au baume, sur un prisme spécial en verre. Si l'épreuve est reellement bonne, l'effet est splendide: les noirs réapparaissent, les bleus et les violets deviennent plus purs, et lorsqu'on regarde l'épreuve loin de la fenêtre (c'est-à-dire avec une inclinaison voisine de la normale) et avec des rayons lumineux presque paralleles, toutes les couleurs etin-

parfaitement que si l'on dissout le bromure d'argent non impresionné correspondant aux espaces nodaux, on diminue la distance entre les lames de Zenker et partant on modifie la couleur. En réalité, un developpement énergique suivi d'un renforcement très vigoureux peuvent corriger ce défaut; mais ce sur-dévéloppement est dangeureux à cause de l'empâtement des espaces nodaux. Il ne faut pas craindre une altération consecutive des clichés non fixés, car le bromure d'argent est si peu noircissable à la lumière qu'un cliché abandonné pendant 8 jours en plein soleil, a changé à peine de nuance et n'a perdu nullement sa transparence.

(1) Voir mon travail déjà cité et aussi: Reglas prácticas sobre fotografía interferencial, & &. *Ciencia popular*, vol. I, n.° 6 y 7. Nov. 1906.

cellent pour ainsi dire (1). En général le baume agit en enlevant une certaine quantité d'eau de l'épaisseur de la gélatine, ce qui fait que les lamelles de Zenker devenant plus proches les unes des autres, le ton général du photochrome vire un peu (souvent un demi ton) vers le vert. Ce défaut peut se corriger préalablement en chauffant légèrement les plaques (en les laissant un ou deux minutes à l'étuve à 30°) avant de les placer dans le chasis de mercure (2). On obtient ainsi des épreuves un peu rouges lorsqu'on les éxamine à l'air (les jaunes doivent paraître orange, les verts, jaunâtres, &.), mais elles deviennent très belles et correctes regardées sous le prisme ou dans la cuvette de benzol. En tout cas, il est à préferer toujours que les plaques apparaissent rougeâtres au lieu de verdâtres, car dans le premier cas nous possedons toujours le ressource de regarder l'image à la lumière oblique, ce qui retablit la coloration normale de l'objet photographié; tandis que dans le second cas, c'est-à-dire, si l'epreuve examinée à l'air ou sous le prisme vire vers les couleurs à onde plus refrangible, nous ne pouvons plus y remedier, puisque plus l'obliquité du rayon d'incidence est grande plus les teintes s'approcheront du bleu.

Les microphotographies d'après la méthode de Lippmann sont très belles lorsqu'on les éxamine directement, mais il est encore préferable de les projeter comme des corps opaques brillants avec une bonne lanterne. Si les épreuves sont brillantes, la projection est suffisament lumineuse et les couleurs se reproduisent très fidelement.

*g*) ***Préparations propres à la méthode interférentielle.*** — Les meilleurs résultats s'obtiennent avec les coupes histologiques intensivement colorées et qui peuvent être examinées à de faibles grossisements. Ces conditions avantageuses se trouvent dans les injections fines histologiques (coupes de foie avec une injection double de carmin et bleu de Prusse, coupes de langue, peau, rein injectées, &) et dans les préparations traitées avec deux ou trois couleurs. Sont egalement bonnes les coupes de tumeurs, de cartilage, de dent ou d'os en voie d'ossification teintes à deux couleurs, une basique comme la fuchsine, safranine, & et une autre acide comme le liquide picro-indigo (solution de carmin d'indigo dans de l'acide picrique à saturation). Les préparations d'après la methode de v. Gieson, en un mot, les préparations à fond de contraste, nous fournissent des épreuves très brillantes. En outre, toutes ces chromophotographies sont

(1) Ces prismes se vendent à Paris chez Charles Mendel, rue d'Assas, 118, et à Berlin chez Stegemann, Oranienstrasse 151, et à Munich chez Krasender et Cie. (Fabricants de plaques photographiques).

(2) Au lieu de chauffer les plaques on peut aussi obtenir un virage général vers le rouge en prolongeant en peu le dévélopement des clichés, afin que les couches de Zenker (la première surtout) s'epaissisent quelque peu. Mais c'est là un procédé delicat qui demande une grande experience de la méthode interferencielle.

bien plus instructives que les photographies ordinaires, car chez elles les régions non mises au point d'un organe coloré présentent toujours une teinte caracteristique différente du fond: dans les microphotographies ordinaires, au contraire, tout détail non mis au point perd de la vigueur et souvent il est impossible de le reconnaître. Il ne faut pas non plusoublier que, comme on profite pour les projections la même épreuve originale obtenue dans l'appareil photographique, l'image ne perd aucun detail.

La photographie d'après la methode de Lippmann peut aussi être très utile pour réproduire avec les couleurs naturelles les préparations anatomiques (préparations de muscles et de nerfs avec les artères injectées, &) et les sculptures en cire des bonnes dissections faites dans le cadavre. Les épreuves de ce genre que nous avons fait à titre d'essai nous prouvent que les projections photochromiques des préparations bien reussies doivent se considerer comme une excellente ressource demonstrative lorsqu'on ne peut pas disposer d'un cadavre.

**IV. Amplification du champ des microphotographies des grandes coupes.** — Tout objectif micrographique à fort grossisement a la propriété désagréable de ne projeter qu'un champ très petit renfermant un nombre très restreint d'éléments. Quand nous nous interessons à leur mode d'association et nous desirons posseder une vue d'ensemble d'une coupe étendue, nous sommes forcés de renoncer à la puissance resolutive des objectifs à inmersion et nous n'avons d'autre ressource que l'emploi de systhèmes à foyer très long et partant à faible grossisement et insignifiant pouvoir résolutif. Il est impossible, en consequence, de presenter dans une seule épreuve et avec les details nécessaires un champ un peu grand comme par exemple celui d'une coupe de moelle epinière de l'homme ou d'une circunvolution cérébrale ou cérébélleuse. Naturellement il n'existe pas une solution radicale et correcte d'une telle imperfection, puisque la petitesse du champ microscopique est une consequence inévitable de la briéveté focale. Mais il est possible d'imaginer certains moyens indirects pour réunir, sans trop de difficulté, en une image d'ensemble, plussieurs champs d'une même préparation sans en altérér les proportions et position rélative.

Nous avons plussieurs moyens pour obtenir ce genre de microphotographies combinées ou en mosaique, mais celle dont j'ai obtenu les meilleurs résultats est la suivante. L'appareil microphotographique doit posséder un chassis très grand (30 × 40 cm. ou davantage), capable de se mouvoir dans deux directions perpéndiculaires pour pouvoir impressioner succéssivement les différentes régions de la plaque (qui elle aussi devra être très grande.

Le verre dépoli, dont les dimensions ne dépasseront la grandeur or-

dinaire, présente dans son centre un carré correspondant à la grandeur de l'image élémentaire (8 × 8 ou 10 × 10), et ce carré devra coincider avec la projection d'un des carrés dessinés dessous ou dessus de la préparation et visibles en même temps dans le verre dépoli. Ce quadrillé, associé à la coupe histologique, peut se disposer de plussieures façons: soit, mettant sur la lamelle ou sur la lame, mais au même niveau que la préparation, une pellicule de collodion portant une photographie microscopique d'un quadrillé, soit, en photographiant sur la lame, par la méthode de la gélatine au bichromate (et coloration consécutive avec une aniline bleue), un systhème de lignes croisées, soit finalement, employant une lamelle avec un cuadrillé gravé au diamant, &. &. Il est commode que chaque petit carré de la préparation porte un chiffre correspondant à une région déterminée du chassis negatif.

Pour faire la photographie, on éclaircit la préparation avec un concentrateur qui puisse projeter une image très large du foyer lumineux (un disque en verre dépoli éclairé à la lumière electrique et projeté avec un objetif photographique de 20 à 30 cm de distance focale.) Puis on met au point le champ numéro 1 de la coupe histologique, en faisant coincider les lignes du réticulum avec le cadre central du verre depoli. Finalement, on met le chassis négatif en ayant soin de placer devant l'ouverture du verre dépoli la région correspondante de la plaque. La prémière pose finie, on deplace la préparation jusqu'à-ce que le carré numero 2 apparaisse au centre du verre dépoli; on met au point, et on replace le chassis à la place correspondante. Il est evident que, puisque l'image est invertie il faudra pratiquer le mouvement du chassis à l'envers, savoir: si l'on déplace la préparation de droite à gauche, le chassis devra marcher de gauche à droite. La prémière rangée horizontale des carrés terminée, on passera à la seconde et ainsi de suite.

Si la distance entre l'ouverture ou écran perforé placé devant le verre dépoli et le cliché est suffisante, on ne percevra pas, après le developpement, les lignes qui séparent chaque image partielle, à cause de la fusion des pénombres correspondantes au contour des champs voisins.

L'appareil microphotographique le plus commode pour ces experiences est un modèle vertical sous forme de table, sur laquelle on arrangera le verre dépoli portant le quadrillé qui doit nous guider pour le mouvement de la plaque. L'écran perforé étant horizontal (un morceau du plancher de la table), nous pourrons ainsi nous épargner un tas de dispositifs mécaniques qu'il faudrait faire fabriquer pour que le double mouvement du chassis négatif soit possible, en cas d'emploi des appareils microphotographiques ordinaires à soufflet.

# LES MÉTAMORPHOSES PRÉCOCES DES NEUROFIBRILLES

## DANS LA RÉGÉNÉRATION ET LA DÉGÉNÉRATION DES NERFS [1]

PAR

S. R. CAJAL

---

Les récentes recherches sur les nerfs en voie de régénération, pratiquées à l'aide des méthodes sélectives du cylindre-axe par des auteurs tels que Purpura, (méthode de Golgi), Perroncito, nous mêmes, Lugaro et Marinesco, (méthode au nitrate d'argent réduit) et Krassin (méthode d'Ehrlich au bleu de methylène) ont définitivement rejeté la théorie catenaire qui, pendant plusieures années, grâce au talent polémique et à l'ingeniosité de Bethe, paraissait avoir détruit, ou du moins compromis grievement, la classique théorie de l'accroisement continu, soutenue par Waller, Ranvier, Vanlair et Stroebe.

Néanmoins, la lutte entre monogénistes (partisans de ce que les tubes de nouvelle formation proviennent du bout central) et poligénistes (partisans de la théorie d'après laquelle le bout périphérique se régénère par différentiation des cellules de Schwann, d'une façon indépendante des centres trophiques) est encore très vive : mais tout le monde peut déjà deviner, grâce aux preuves irréfutables des partisans de la première théorie, que bientôt cette discussion ne sera qu'un sujet historique. Nos recherches sur la neurogénèse de l'embryon (2) ainsi que celles sur la régénération des nerfs sectionnés (3) nous ont demontré que les fibres de la cicatrice et du bout périphérique sont toujours formées par la croissance et la ramification des cylindres-axes interrompus du bout central.

(1) Un resumé de ce travail avec quelques figures a paru, dans une Revue scolaire de la Faculté de Medécine de Madrid.

*Voyez:* Las metamorfosis de las neurofibrillas en la regeneración y degeneración de los nervios. *Rev. de Med. y Cirugía de la Facultad de Madrid*, núms. 2, 3 y 4, 25 Noviembre 1906.

(2) *Cajal:* Génesis de las fibras nerviosas del embrión, etc. *Trab. del Lab. de Invest. biol.*, t. III, 1904.

(3) *Cajal:* Mecanismo de la regeneración de los nervios. *Trab. del Lab. de Invest. biol.*, t. IV, 1905.

A ce point de vue, notre découverte (confirmée par Perroncito, Marinesco et Nageotte) du bouton de croissance capsulé qui termine tout cylindre-axe neuf s'acheminant vers la périphérie, a été decisive pour résoudre le problème, puisque grâce à cette excroissance finale, toujours orientée vers la termination nerveuse, on reconnait en toute clarté et l'origine de la fibre et la direction de l'accroissement.

Nous ne voulons donc pas insister sur ce fait plus que demontré. Dans cette étude nous nous bornerons à l'exposition de quelques observations sur les phases initiales de la formation des fibres régénérées, ainsi que de certains phénomènes irritatifs qu'on trouve dans les néurofibrilles des nerfs traumatisées, et dont l'analyse jette une vive lumière sur la biologie du réticulum neuronal.

*Indications techniques.* — La seule bonne méthode pour ces études est celle du nitrate d'argent réduit (formule à fixation à l'alcool et ammoniaque). Quoique la méthode soit bieu connue, puisqu'elle a été décrite plusieurs fois non seulement par nous, mais aussi par tous ceux qui s'en sont servis pour leurs études (van Gehuchten, Michotte, Lenhossék, London, Nageotte, Marinesco, Levi, Lugaro, Tello, Dogiel, Guido Sala, Perroncito, Medea, &.), il importe néanmoins de faire ressortir quelques détails touchant les conditions les plus favorables pour obtenir des imprégnations démonstratives des fibres régénérées.

Il convient de consigner tout d'abord, qu'il existe un certain antagonisme de propriétés chimiques entre les cylindres-axes vieux et les fibres ou bourgeons en voie de production et de croissance. Tandis que les premiers se laissent très bien impregner en fixant les tissus dans de l'alcool absolu ou à 40 degrès, sans ammoniaque, les bourgeons récents et les massues de croissance de nouvelle formation ne se laissent bien teindre qu'avec la fixation à l'alcool ammoniacal. La quantité d'ammoniaque varie selon les animaux que l'on emploie. Pour les nerfs du lapin, on peut ajouter à 50 cent. cub. d'alcool absolu de 5 à 8 gouttes d'ammoniaque. Pour le chat et le chien il convient d'employer une quantité moindre d'alcali (4 à 6 gouttes). Quinze jours après la lésion, les cylindres-axes jeunes présentent un état chimique pareil à celui des vieux, puisqu'ils se laissent bien impregner après la fixation dans de l'alcool absolu, pourvu que le temps de séjour dans l'étuve soit suffisant (environ six jours).

Ce contraste d'affinités chimiques apparait très clairement en comparant, trois jours après l'opération, deux preparations du nerf sciatique sectionné, dont l'une a été fixée à l'alcool simple et l'autre à l'alcool ammoniacal. Dans la première des ces préparations, les cylindres-axes vieux apparaissent très bien impregnés loin de la blessure; mais à mesure que l'on s'approche de l'endroit blessé, le dépôt métallique devient progres-

sivement plus granuleux et grossier, et souvent la coloration n'est plus sélective au niveau des fibres nouvelles et des massues qui pénètrent dans l'exudat traumatique. C'est le contraire qu'on observe dans les préparations fixées avec le mélange d'alcool et d'ammoniaque. Tandis que les massues terminales, les bourgeons nouveaux et les appareils de Perroncito nous montrent une très belle coloration brune noir très fine et sélective des néurofibrilles, les cylindres-axes qui préexistaient, apparaissent très pâles, et loin de l'endroit lesionné ils peuvent ne pas être colorés. On ne peut pas nier que le mieux serait de trouver, concernant la quantité d'alcali du fixateur, un terme moyen, puisqu'ainsi nous pourrions obtenir en même temps des préparations où l'on trouverait également bien colorés les cylindres-axes vieux et les formations nouvelles : cette proportion moyenne d'ammoniaque, très difficile à établir dans la pratique, puis qu'elle dépend de la qualité et de l'extension de l'exudat et de l'idiosyncrasie chimique de chaque espèce animale, nous paraît être pour le lapin 4 à 5 gouttes. Somme toute, lorsqu'il s'agit d'étudier les phénomènes précoces de la régénération, il faut nous assurer une bonne imprégnation des fibres néoformées, parce que dans ce genre de préparations il est toujours aisé de trouver facilement le cylindre-axe d'où proviennent les bourgeons nerveux.

Etant donné que la fixation à l'alcool seul fournit des résultats d'autant plus mauvais que les fibres vieilles ou jeunes se trouvent plus près de la lession, et en nous rappellant aussi qu'après 15 jours tous les cylindres-axes jeunes ou adultes épars dans la cicatrice attirent vivement l'argent, nous croyons trouver la cause de cette variation de l'affinité dans l'influence perturbatrice de l'exudat inflammatoire. En éffet, cet exudat remplit les creux inter-nerveux, pénètre entre les tubes vieux, et gonfle et modifie énormement les cylindres-axes, principalement les plus épais, où l'on observe souvent une vacuolisation et un effilochement longitudinal très bien étudié par Perroncito. Deux semaines plus tard, l'exudat disparaît et à sa place le tissu embryonnaire conjonctif s'est formé. A cette époque, comme nous l'avons dit avant, l'argent peut déjà se déposer à l'état colloidal sur les fibres nerveuses, lesquelles apparaissent alors colorées en rouge ou brun transparent.

Quel est donc le mecanisme selon lequel l'exudat agit en empêchant l'état colloidal du precipité argentifère et partant l'imprégnation sélective et transparente des néurofibrilles?

Il est très difficile de répondre à cette question, si l'on tient compte du manque de données expérimentales sur ce sujet. Néanmoins, en nous basant sur nos connaissances actuelles à l'égard des conditions perturbatrices de la conservation de l'état colloide des dépôts métalliques, nous

pouvons émettre une hypotèse, selon laquelle la production des precipités grunuleux aselectifs serait due aux sels du sang extravasé et à des exudats qui pénètrent dans les interstices nerveux. Parmi les electrolytes qui se trouvent dans le plasma et surtout dans le foyer traumatique, on trouve le chlorure de sodium, lequel, comme on sait, empêche la réversibilité des colloides et produit la précipitation des particules ultramicroscopiques de l'argent colloidal sous forme de grains microscopiques.

L'observation directe du precipité avec un objectif à fort grossisement (1.40, 2 mm Zeiss) nous montre toute une gradation de la grosseur du grain, depuis le centre de la blessure jusqu'à quelques dixièmes de millimètre vers le nerf. En effet, dans les régions un peu eloignées de la section nerveuse l'argent colore les cylindres-axes en brun transparent sans la moindre trâce de granulation: mais à mesure que nous nous approchons de la blessure, on voit apparaître des grains metalliques très fins, obscurs et plus petits qu'un dixième de μ. Ces grains, comme nous l'avons démontré dans un autre travail (1) apparaissent colorés en trois ou quatre teintes différentes, rouge, bleu, violet et jaune, rappelant la polichromie des particules ultramicroscopiques de l'or et de l'argent colloïdal que Siedentopf (2) et Zsigmondy (3) ont découverte avec l'ultra-microscope; finalement, plus loin, le grain devient plus gros, sa polichromie disparait et il prend une teinte grisâtre ou noirâtre uniforme. Dans cet état de granulation grossière, l'argent ne sélectionne plus les néurofibrilles et cette absence d'éléctivité est très comprehensible si l'on se rappelle que les particules métalliques, qui à l'etat colloïdal sont très actives au point de vue de l'affinité chimique, deviennent inertes aussitôt qu'elles précipitent sous forme de grains épais et microscopiques.

Ce grave défaut de la méthode empêche, comme nous venons de le dire, l'obtention d'une bonne imprégnation simultanée des cylindres-axes neufs et vieux pendant les jours qui suivent l'opération, et nous force, pour assurer l'etat colloïdal du precipité métallique dans la region traumatisée, à l'emploi de l'alcool ammoniacal, et à augmenter la quantité d'alcali selon l'intensité de l'hemorrhagie et de l'inflammation et de l'espèce animale soumise aux experiences (parce que le sang et les sucs organiques ont une composition saline et albuminoïde un peu différente chez chaque espèce de vertebré).

(1) *Cajal:* Sobre la policromia de los granos metálicos microscópicos. *Anales de la Soc. de Física y Química.* Año CV, t. IV, núm. 87, Nov. 1996.

(2) *H. Siedentopf:* Ultramikroskopische Untersuchungen über Steinsalzfärbungen. *Verhandl. d. deutsch. Physik. Gesellsch.* VII Jahrg., núm. 14-21, 1905.

(3) *Zsigmondy:* Zur Kenntniss der Kolloide. Jena, 1905.

Pour terminer ces considérations techniques, nous ajouterons que lorsqu'on emploie la fixation à l'alcool ammoniacal, les préparations resteront dans l'étuve à 35 dégrès, un jour ou un jour et demi de moins, que lorsqu'on fixe dans de l'alcool pur (environ cinq jours, d'après nos observations). Et nous ferons encore remarquer que la réaction apparaît plus energique et belle chez les animaux qui, pendant la durée des expériences, ont été tenus en repos et dans un endroit froid, que chez ceux qui ont été placés dans les conditions contraires.

Dans nos études anterieures concernant l'origine des fibres du bout périphérique dans les cas où, après la section, on crée des obstacles à la réunion inmédiate des fragments, nous avions recherché de préférence les phases plutôt tardives du processus de régénération, c'est-à-dire, les modifications qui se prèsentent dans les deux segments à partir du cinquième jour du traumatisme jusqu'à la néurotisatition complète du bout séparé de son centre trophique, (deux à trois mois après l'opération). Ces expériences, confirmées et notablement completées par Marinesco (1), nous ont permi de voir que quelque soit la distance entre les deux bouts et en interposant n'importe quels obstacles, tôt au tard on finit toujours par trouver dans la longue cicatrice, qui apparemment ne contient pas de cordons nerveux, une grande quantité de faisceaux de fibres sans myéline, qui tout en croisant les muscles et les aponévroses, en s'égarant parfois et faisant souvent de grands détours dans leur laborieux exode, finissent à la fin par gagner le bout périphérique, et dans celui-ci, se ramifient et se prolongent jusque dans les organes terminaux.

Pour nous être preocupés spécialment de ces phénomènes (à cause de la discussion avec les poligénistes) nos observations sur les échanges survenus dans le bout central pendant les cinq premiers jours après l'opération ont été insuffisantes. En général, nous croyons, avec la plus grande partie des auteurs, que la régénération (exception faite de certains phénoménes antérieurs au cinquième ou au sixième jour) ne commence que pendant le sixième ou septième jour, et qu'elle finit, dans les cas de réunion par première intention, pendant le dixième ou onzième jour. Mais les récentes et très interessantes recherches de Perroncito (2) pratiquées avec notre méthode (chien adulte) précisément pendant ce laps de temps

(1) *Marinesco :* Le mécanisme de la régénérescence nerveuse. *Revue générale des Sciences pures et appliquées,* 28 Febr. 1907. Voyez aussi: *Marinesco et Minea : Comptes rendus de la Soc. de Biol.* Séance du 10 Nov. 1906.

(2) *Perroncito :* La rigenerazione delle fibre nervose. *Bolletino della Societa Medico-chirrurgica di Pavia,* 1905.

— Voyez aussi la seconde et la troisième notes preventives publiées par ce savant dans la même Revue (*Bolletino della Società,* &.), 1906.

pas encore assez bien étudié, nous ont montré que le phénomène de néoformation commence plus tôt qu'on ne le croyait. D'après le savant que nous venons de nommer, vingt quatre heures aprés l'opération on décèle dans quelques cylindres-axes du bout central des traces d'une ramification collatérale et terminale, et vers la fin du second jour un nombre déjà élevé de fibres de nouvelle formation qui prennent la cicatrice d'assaut. Elles montrent toutes, comme nous le decouvrîmes il y a longtemps, une grande sphère ou bouton de croissance. Cet auteur décrit, en outre, une metamorphose très curieuse du bout central, qui consiste en une espèce d'effilochement néurofibrillaire des cylindre-axes épais (dans l'interieur desquels apparaissent des grosses vacuoles pleines de goutellettes graisseuses) avec une formation précoce de petites branches collatérales, spiroïdales, flexueuses, sans myeline et qui forment sous la gaine de Schwan des plexus compliqués (1). Chacune de ces branches situées dans l'intérieur de la gaine, termine, soit en une petite sphère réticulée, soit en un anneau néurofibrillaire. Ce processus, en partie pathologique, en parte normal, donnerait lieu selon Perroncito, à la formation d'un faisceau de fibres nouvelles qui pénètreraient dans la cicatrice.

Les faits que Perroncito a decrit sont réels, et nous nous en sommes assurés recemment en travaillant sur le chien et le chat, car dans ces animaux nous ne savons pas pourquoi ce phénomène s'observe plus souvent que chez le lapin (2). A l'honneur de l'auteur qui le premier a découvert cette formation, et aussi pour nous exprimer briévement nous appellerons le processus d'effilochement des cylindres-axes épais qui précède le developpement de fibres nouvelles, *phénomène ou appareil de Perroncito.*

Nous verrons plus tard que cet intéressant phénomène est un peu exceptionnel et qu'il constitue une modalité particuliére de réaction des cylindres-axes épais et adultes sous l'action de l'irritant traumatique.

Nous diviserons ce travail en trois parties. Dans la première nous allons examiner les phénomènes de reviviscence et les transformations du bout périphérique; dans la seconde, nous nous occuperons des méta-

(1) Des processus très semblables ont été aussi signalés dans la moelle épinière des malades d'esclerôse, par Thomas, qui a travaillé dans le Laboratoire du prof. Déjerine.

(2) Nous avons à la fin de l'année dernière publié un petit travail confirmant cette decouverte. Voyez. *Cajal:* Las metamorfosis de las neurofibrillas en la regeneración y degeneración de los nervios (con 4 figuras), 20 Nov. 1906. Presque en même temps et indépendamment de nous, Marinesco et Minea donnaient une description du même fait dans une note envoyée à la Societé de Biologie de Paris. Voyez: Marinesco et Minea: Precocité des phénomènes de régénerescence des Nerfs après leur section. Séance du 10 Nov. 1906.

morphoses et phénomènes régénératifs précoces du bout central, et finalement, dans la troisième, nous essayerons d'émettre une hypothèse générale explicative de tous ces faits.

## I. — Phénomenes de régénération et d'agonie du bout périphérique

C'est un fait maintes fois confirmé, que le bout périphérique d'un nerf sectionné dégénère inmédiatement jusqu'à disparaître complètement: la myeline se separe, et les cylindres-axes se fragmentent. Deux ou trois semaines après l'opération il n'y aurait que les gaines de Schwann rajeunies par la prolifération des corpuscules de chaque segment intéranulaire qui survivraient, non pas sans subir des métamorphoses importantes dont l'objet est la formation de tubes ou étuis d'orientation dans l'intérieur desquels pénétreront les fibres nerveuses jeunes du bout central. Nos études, ainsi que les récentes recheches de Perroncito, Purpura, Marinesco et Minea (1) et Krassin (2) confirment pleinement cette théorie classique, dont les ébauches générales sont tracés depuis longtemps par Waller, Ranvier, Vanlair, Ziegler et Stroebe.

Mais,—peut on se demander—, le cylindre-axe violemment séparé de la cellule nerveuse ou centre trophique, meurt-il tout d'un coup? Avant de mourir et de se défaire ne passe-t'il pas par une période d'agonie plus ou moins longue, qu'on pourrait comparer peut être à cette phase de langueur et de faiblesse qui precede la mort d'un infusoire merotomisé et depourvu de son fragment nucléaire?

Cette supposition apparait assez vraisemblable si nous considérons, outre quelques faits intéressants signalés Perroncito (presénce de boutons dans le bout périphérique, &.) certains changements rélévant l'éxistence d'une veritable régénération fruste dans l'extrème traumatisé des axons du segment distal. Ce sont ces curieux phénomenes de néoformation fugace, que nous allons esposer briévement.

Ainsi que l'on sait bien, tandis que le bout central est le siège d'un processus néoformatif très actif, le bout périphérique, au contraire, se flétrie et se détruit progressivement, de façon que vers le huitiéme jour après l'opération, tous les cylindres-axes séparés de leur centre trophique sont fragmentés et apparaissent réduits à des restes granuleux; mais avant de commencer cette destruction, on voit se développer près de la cicatrice une réaction néurofibrillaire très curieuse et très significative.

(1) *Marinesco: Journal f. Psych u. Neurol.* Bd. 7, 1906.

(2) *P. Krassin:* Zur Frage der Regeneration des peripheren Nerven. *Anat. Am.* Bd. 28, 1906, N.° 17, ou 18.

Commençons l'exàmen par le bout périphérique du nerf sciatique d'un lapin un jour et demi après la section, et initions l'exploration au niveau de la blessure.

Les dispositions presentées par les fibres coupées du bout périphérique sont très nombreuses et dépendent de l'existence ou non de myéline et du dégré de contusion qu'elles ont subi et d'autres conditions encore inconnues.

**Fibres sans myéline.** — En général, les axons de Remak résistent bien plus longtemps que les fibres à myéline le processus destructif, comme nous l'avons déjà indiqué dans un de nos travaux (1) et en effet, nous les trouvons quelque fois à peine altérés le troisième ou quatrième jour aprés l'opération. Pendant les prémières 24 heures après la section, ces fibres deviennent un peu variqueuses et, au niveau de la blessure, presentent une massue fonceé, allongée, ordinairement sans texture réticulaire visible et presque toujours précédée d'un long étranglement. La position rélative de cette massue et du bout nerveux est très variable, dependant probablement de la rétraction de l'axon pendant les jours qui suivent le traumatisme (formation de flexuosités). Parfois, on observe dans le voisinage de l'interruption une portion nerveuse mortifiée; cependant il faut remarquer que les cylindres-axes sans myéline, ne présentent jamais ces longs segments nécrosés propres aux gros tubes nerveux myéliniques.

Du premier au second jour, on constate souvent que la massue s'est accrue vers la cicatrice en prenant une direction transversale mais toujours dans les limites du bout nerveux. Très excepcionellement, ce bouton réussit à traverser la frontière nerveuse, et alors il penètre dans la cicatrice. Dans un cas, la fibre se présentait bifurquée et les deux branches, qui terminaient aussi en massues, se perdaient dans le caillot sanguin intercalaire.

Chez le chat, la disposition des fibres de Remak apparait parfois plus compliqué du second au troisième jour. Vers 50 heures après l'opération, nous avons fréquement rencontré des fibres de Remak, qui à une certaine distance de la blessure (mais jamais très loin), terminaient en une grappe de massues en voie de dégénération (fig. 1 C, D). Ces boutons ont été signalés par Perroncito dans le bout périphérique du sciatique du chien; il les a rencontré jusqu'à 4, 6, et 10 jours après l'opération. Marinesco, aussi, les a vu, tout recemment. Dans nos préparations, ces boutons présentent toujours (comme l'a egalement démontré Perroncito), una masse périphérique granuleuse et un noyau néurofibrillaire très petit où l'on aperçoit une arborisation parfois reticulée et presque toujours en voie de

(1) *Cajal:* Mecanismo de la regeneración de los nervios. *Trab. del Lab. de Inv. biol.*, tomo IV, 1905.

dégénération granuleuse. Les néurofibrilles apparaisent souvent épaissies, variqueuses, discontinues et comme si elles étaient en voie de destruction.

Il n'est pas non plus rare de trouver des fibres qui, après avoir donné lieu à la formation du réseau central d'un bouton, sortent de celui-ci pour terminer sous forme d'autres épaisissements un peu plus petits.

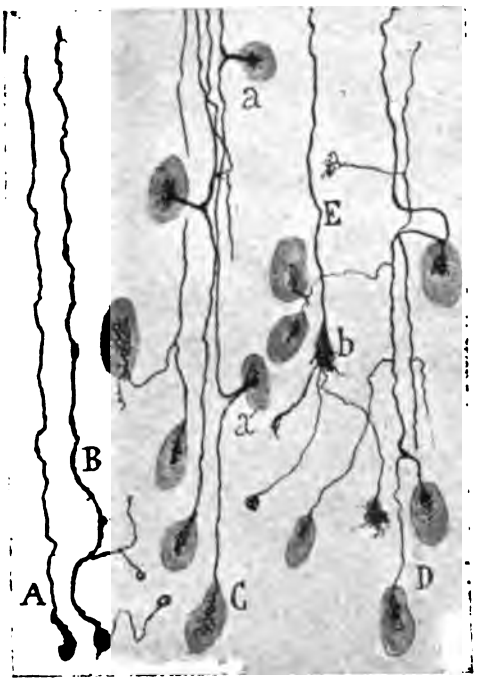


**Fig. 1.— Fibres de Remak du bout périphérique du nerf sciatique du chat, sacrifié 50 heures après la section du nerf. Fibres de Remak en voie de régénération.**

Les massues que nous venons de décrire ne constituent pas toujours, comme pretend Perroncito, le bout terminal des fibres de Remak, car dans nos préparations du chat adulte, on peut très souvent voir qu'elles proviennent de branches collatérales issues à angle droit. Souvent aussi la collatérale emanée de la fibre de Remak constitue un pli à angle très aigu au niveau de son point d'émergence (fig. 1, *a*). Certaines collatérales courtes, paraissent formées d'un repli fusionné à la tige d'origine.

On trouve encore d'autres dispositions intéressantes. Ainsi, quelques fibres de Remak en voie de ramification, montrent à la place des boutons terminaux, des excroissances néurofibrillaires sous forme de pinceau dont

voici quelques exemples dans les figs. 1, *b*, y 2, *c*, *f*. Certains de ces pinceaux, émergent des cylindres-axes et n'ont pas de pédicule; d'autres, pourvus d'une tige, ont une direction plus ou moins rétrograde. Finalement, il n'est pas rare de trouver des fibres de Remak avec une massue finale effilochée comme une frange, d'où sortent plusieurs appendices qui

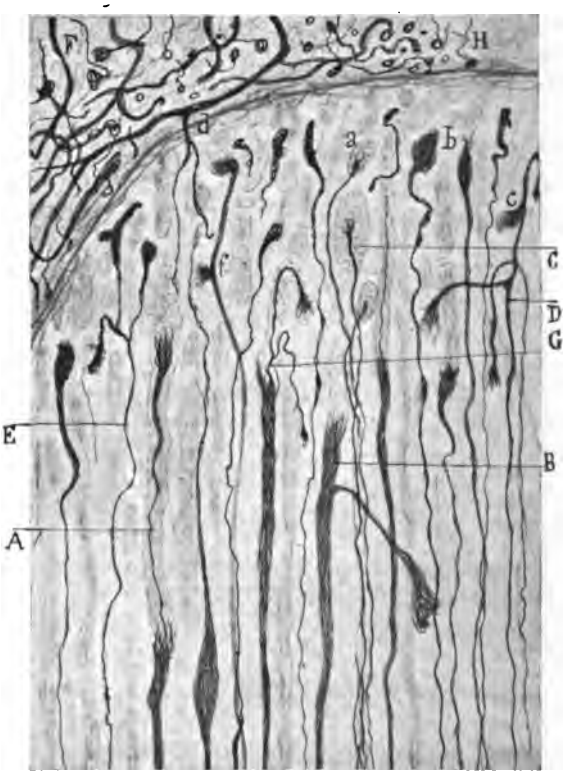


**Fig. 2. — Morceau du bout périphérique d'un nerf coupé. Chat âgé d'une semaine, et sacrifié deux jours après l'opération. — A, B, fibres à myeline; E, C, D, fibres de Remak; H, exudat traversé par des fibres venant du bout central.**

terminent tantôt sous forme d'excroissances (fig. 1, B) tantôt par des vrais anneaux. Nous considérons toutes ces formations comme des massues terminales ou collatérales en cours de destruction.

La présence de massues ou boutons terminaux dans le bout périphérique des nerfs sectionnés à été presentée par Perroncito comme une difficulté contre notre opinion, d'après laquelle, les formations analogues du bout central représentent les cônes d'accroisement de l'époque embryonnaire et signifient partant un processus d'ordre progressif. Selon notre

avis, le fait de l'existence des boutons dans le bout périphérique, au lieu d'infirmer notre interprétation, elle ne fait, au contraire que la corroborer. En effet, l'apparition des excroissances dans les bouts des fibres de Remak du segment nerveux périphérique, nous prouve que, même pendant le court période de survivance des axons separés de leur centre trophique, ceux-ci suivent la loi morphologique qui preside les phénomènes de croissance des fibres jeunes, avec la seule différence que tandis que les cylindres-axes de nouvelle formation du bout central continuent leur mouvement progressif commencé avec la creation des massues, les axons du bout périphérique, au contraire, se fanent et sont vite detruits. Car il importe de faire remarquer, que tous les boutons et ramifications des fibres nerveuses du bout periphérique disparaissent avant le 7e jour, c'est-à-dire, avant l'arrivée des conducteurs de nouvelle formation traversant la cicatrice.

Avant leur reabsortion, les axons subissent un processus de désintégration qui constitue un bon *criterium* pour distinguer les fibres vivantes de celles en voie de destruction: c'est l'aspect progresivement granuleux des néurofibrilles et la disparition complete de l'estriation longitudinale de l'axon (1). En réalité, à partir des 50 heures après l'operation, les boutons des fibres de Remak du bout distal du chat ne possèdent qu'un reste de reticulum néurofibrillaire près du pedicule, et les néurofibrilles deviennent granuleuses, raccourcies et quelquefois fusionnées en un grumeau sans structure distincte (fig. 3, B, C).

Nous considérons aussi comme des signes de dégénération des néurofibrilles, amenant très souvent la désintégration granuleuse: le raccourcissement de ses filaments et leur fusion en une masse foncée et presque homogène siegeant frequement soit dans un petit endroit des massues soit dans la portion centrale des axons. Des processus analogues, ont été aussi observés par nous dans les néurofibrilles de la sangsue après coupure de la chaîne ganglionnaire, et tout recemment par Tello dans les plaques motrices en voie de destruction. D'ailleurs, ces faits de neurolyse ont été très bien analysés et décrits par Bethe et Marinesco dans les axons separées de leur centre trophique.

Les métamorphoses des axons de Remak que nous venons de décrire ne sont ni générales ni constantes. Très souvent, elles manquent dans les cylindres-axes du lapin adulte, et dans ceux du chien et du chât, où elles sont plus nombreuses, elles n'apparaissent que dans un nombre restreint de tubes nerveux.

(1) Il va sans dire que cet aspect granuleux doit se présenter dans des imprégnations absolument correctes, dans lesquelles tous les axons vivants offrent des néurofibrilles homogénes.

Nous venons de consigner que tous ces phénomènes sont fugaces, disparaissant très rapidement. Nous avons étudié attentivement les phases de ce processus destructif des fibres de Remak depuis le premier jusqu'au 8 jour. Voici ce que nous avons constaté. Durant les trois premièrs jours, la coloration de ces axons se conserve assez bien, s'initiant à peine l'état granuleux. A partir du 3e jour, l'aspect des boutons terminaux et des axons qui les supportent se montre de plus en plus pâle. En fin, entre le 6e et le 7e jour, il est presque impossible de reconnaître les fibres sym-

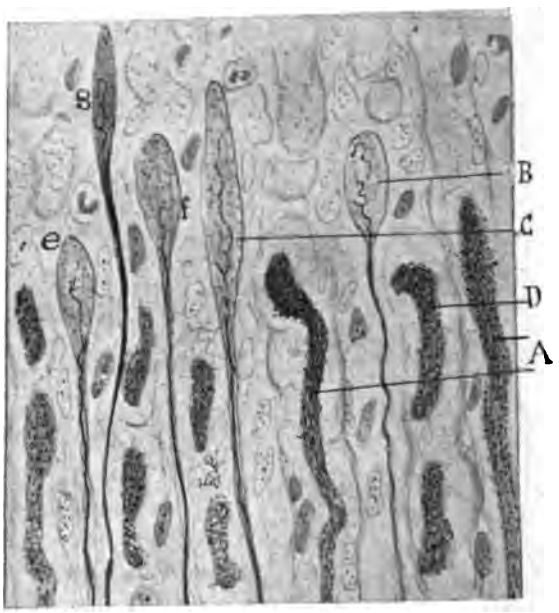


Fig. 3.—Morceau du bout périphérique du nerf sciatique du lapin adulte 6 ½ jours après l'opération. — A, D axons appartenant à des tubes medullaires; B, C massues granuleuses des fibres de Remak; on y remarque une neurofibrille centrale en voie de destruction *(f, g, e)*.

pathiques, non seulement à cause de la disparition de la substance argentophile, mais aussi à la suite de la désagrégation du protoplasma du cylindre-axe. La pâleur et la néurolyse cheminent de la surface au centre des boutons et des fibres. Comme on peut voir dans la fig. 3, qui represente le bout périphérique du lapin 8 jours après la section, les massues finales se presentent granuleuses et incolores, sauf dans la region centrale, où l'on aperçoit à peine une ou deux néurofibrilles ramifiées, interrompues, d'une couleur jaunâtre, qui constituent les debris du cylindre axe très pâle et aminci. Quelques unes des massues apparaissent allongées avec une forme lanceolaire (fig. 3, *g*), et dans leur intérieur on voit

les néurofibriles discontinues en voie de réabsortion. D'ailleurs, ces fibres, presque détruites, sont quand même peu nombreuses, à tel point, que pour trouver celles que nous avons reproduites dans la fig. 3, il nous a fallu étudier plusieurs coupes. Finalement, après le septième jour, nous n'avons pas pu rencontrer la moindre trace de fibres de Remak.

**Métamorphoses des fibres à myéline.** — Plus curieuses, plus variées et plus constantes encore sont les altérations que souffrent les cylindres-à myéline, principalement les plus grands.

Déjà vers la douzième heure après l'opération on aperçoit quelques indices de métamorphose laquelle n'atteint son maximum qu'après le second ou le troisième jour (fig. 4).

Pour l'ordre de la description nous diviserons chaque fibre en plusieurs segments à partir de la blessure : segment granuleux ou nécrotique, segmen métamorphique ou d'irritation neurofibrillaire et segment indifferent ou passif.

1. *Segment nécrotique.* — L'agent traumatique en agissant directement sur le nerf, produit dans les deux bouts nerveux la mort instantanée d'un morceau d'axon, lequel, dès le premier jour suivant l'opération, apparait parfaitement limité. Cette délimitation on la reconnait parfaitement grace aux propriétés physiques et chimiques du morceau mortifié. En effet, tandis que le segment métamorphique du cylindre-axe se laisse impregner avec énergie par le nitrate d'argent et nous offre à la vue des neurofibrilles hypertrophiques, la région nécrotique apparait incolore, pâle et sous un aspect finement granuleux. Tout autour, la gaine de Schwann est pliée et altérée et on trouve des détritus graisseux et protéïques, irregulièrement rassemblés. Cette région mortifiée se prolonge indivise jusqu'au niveau de la blessure ; mais plus souvent, elle laisse voir des fragmentations et des fentes transversales qui lui donnent une apparence semblable à celle de la fibre musculaire striée après une contusion ou déchirure (*dégénération vitrée* des fibres musculaires) (fig. 4 D et fig. 5 *e*).

2. *Segment métamorphique ou d'irritation neurofibrilaire.* — C'est au niveau de cette portion du cylindre-axe, qui conserve une vitalité fugace et une certaine irritabilité transitoire, que les modifications produites par la section sont le plus intéressantes. Ces variations apparaissent avec une grande netteté grâce à la vive affinité de ce segment pour le nitrate d'argent (fig. 4 D, E).

Les changements propres à ce segment, commencent vers la dixième ou douzième heure ; ils deviennent très intenses pendant tout le second et le troisième jour, diminuent pendant le quatrième et après le cinquième ils cessent totalement. Le segment métamorphique apparait sous plusieurs aspects très differents, qui, malgré leur diversité, peuvent être

inclus dans les variétés suivantes : *a*, type à massue piriforme avec neurofibrilles hypertrophiques; *b*, type à massue et fibre centrale entourée par un étui nécrotique; *c*, type à étui nécrotique discontinu et neurofibrille centrale persistante. Comme nous le verrons plus tard, dans toutes ces modalités on observe à la fois des phénomènes de création et de destruction des neurofibrilles.

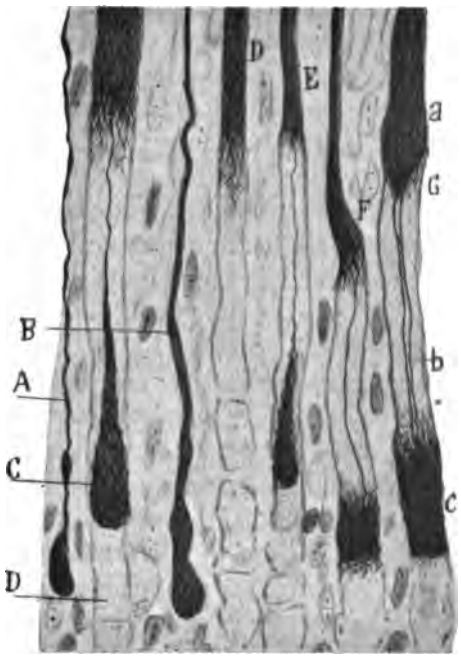


Fig. 4. — Morceau du bout périphérique du nerf sciatique du chat deux jours après l'opération.—*a*, *b*, fibres de Remak avec des boutons d'accroissement; *d*, *e*, *g*, axons altérés.

a) *Type à massue piriforme avec neurofibrilles hypertrophiques.*-Comme on peut voir dans la fig. 4 B, il s'agit généralement de fibres pas trop épaisses qui, après avoir subi un amincissement préterminal plus ou moins long, dans l'intérieur duquel on aperçoit à peine des filaments, s'epaississent progrèssivement, jusqu'à terminer en une massue allongée, soit libre, soit unie à un morceau du segment nécrotique pâle. La particularité la plus intéressante de ces formations, c'est qu'à mesure que l'on approche de la massue terminale, on remarque que les neurofibrilles, qui sont peu nombreuses, se multiplient successivement, deviennent plus épaisses et plus noires, prennent en même temps une direction flexueuse et finalement donnent lieu à la formation d'un réseau à mailles longitudinales. La disparition des filaments secondaires, l'hypertrophie des filaments primaires et la création d'espaces pâles plasmatiques intercalaires, donnent à ces massues un aspect très semblable à celui que nous avons décrit il y a longtemps (et que Marinesco et Franca ont confirmé), dans les neurones des animaux enragés.

Une sous-variété de ce type, est formée par l'apparition d'un épaisissement final de l'axon qui, au lieu de se terminer en une massue parfaitement délimitée du segment nécrotique, termine en un faisceau de neurofibrilles ramifiées et comme effilochées qui se perdent dans l'épaisseur de

la masse granuleuse morte (fig. 5 B). Probablemet ces dispositions ont éte aussi observées par Marinesco (1).

b) *Type à massue et fibre centrale entourée par un étuit nécrotique.* — La propiété particulière à cette variété consiste en ce que la massue est comme submergée dans l'épaisseur du segment nécrotique et se continue par un pedicule de plus en plus fin, avec une seule neurofibrille issue de la portion éloignée de l'axon (figure 4, C, E).

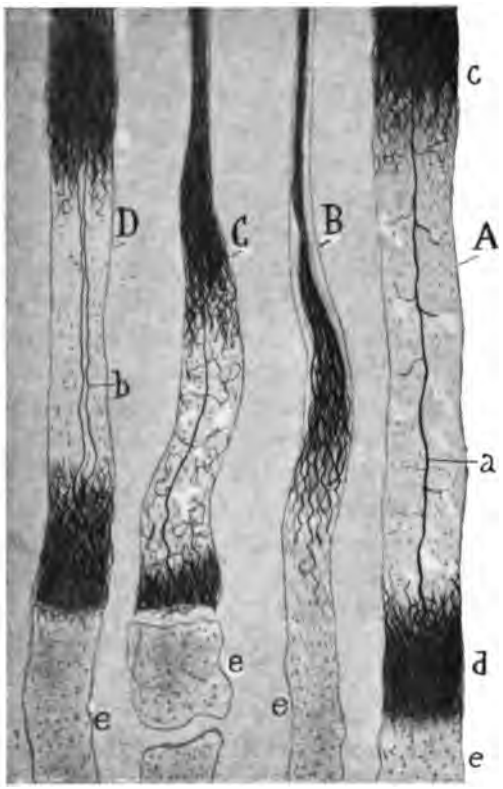


Fig. 5. — Quelques fibres médullaires du bout périphérique du chat, 48 heures après l'opération. — *a*, neurofibrille entouréé d'un segment nécrotique ; *e*, *e*, portion nécrosée des axons.

L'existence de cette écorce nécrotique a une importante signification, par ce qu'elle démontre que les néurofibrilles du cylindre-axe ne sont pas absolument solidaires et que les centrales peuvent encore vivre quand celles placées à la périphérie sont mortes. A cause de cette mortification partielle, le segment nécrotique forme comme un manchon granuleux autour de la massue et de sa portion amincie. Au point d'union de la région vivante avec la région morte (fig. 4 C) apparait une zone où les neurofibrilles s'éparpillent en serpentant et en se ramifiant pendant un trajet plus ou moins long, jusqu'à se perdre dans la masse granuleuse nécrotique. Quant au pedicule de la longue massue, il se continue, comme nous venons de le dire, avec les neurofibrilles du centre de la portion indifférente.

c) *Cylindre vaginal nécrotique discontinu.*—Non moins curieuses sont les dispositions que nous montrons dans les figs. 4 F, G et 5 D, dans les-

(1) *Marinesco et Minea: Comp. rend. à la Societé de Biol.* Séance 9 Nov. 1906.

quelles on remarque qu'une ou deux neurofibrilles centrales du segment métamorphique ont résisté au processus nécrotique qui, sous forme de long cylindre, a envahit une partie considérable, mais pourtant limitée, de ce segment.

Ce filament central, teint en noir, s'offre à la vue généralemet plus ou moins hypertrophié et sans filamets collatéraux, pendant son passage par la masse nécrotique. Néanmoins, il n'est pas rare de remarquer (voir fig. 5 C, A) que de son contour émergent à angle aigu des filaments très minces qui se ramifient et se perdent dans la masse granuleuse périphérique. Ce filament, très souvent unique, peut être double comme dans la fig. 5 *b*. Enfin, la neurofibrille centrale, après un parcours généralement assez long, pénètre, vers la périphérie, dans un faisceau neurofibrillaire plus ou moins hypertrophié qui se continue avec la portion indifférente du cylindre-axe, et vers la blessure, dans un autre faisceau encore vivant de neurofibrilles du segment métamorphique, dans l'interieur duquel elle prend la région de l'axe. Dans les deux bouts, cette neurofibrille si souvent nommée, présente des ramifications collatérales grâce auxquelles elle paraît se metrre en rapport avec les filaments inmédiats. Le faisceau neurofibrillaire final du segment métamorphique est très court, car peu après il se termine par dissémination et dissolution neurofibrillaire dans le sein du segment nécrotique (fig. 5 D et fig. 4 C). Ajoutons encore que ces portions fasciculaires de l'axon montrent souvent des neurofibrilles hipertrophiées et serpentantes.

Parfois, un même cylindre-axe peut offrir plusieurs segments seminécrotiques, dont quelques uns sont placés assez loin de la blessure. La fig. 6 A nous en reproduit un, des plus curieux, pris du chat adulte. Le cylindre-axe présentait une grande dilatation granuleuse et fusiforme placée entre deux régions peu altérées apparemment; de la fibre centrale sortaient de nombreuses collatérales qui généraient un plexus très compliqué plongé dans la substance granuleuse et nécrotique (*a*, *b*, *d*).

Quoique moins constantes que celles que nous venons de décrire on aperçoit plusieures autres variétés dans les préparations du 2e et du 3e jour (chat et lapin). Parmi celles qui ont une plus grande signification par leur ressemblance avec la lésion neurofibrillaire de la rage, nos reproduisons celle de la fig. 8. Dans cette fibre, toute la charpente du cylindre-axe était semé de fuseaux neurofibrillaires allongés et parallèles, séparés par des grands espaces de protoplasma incolore. Parfois le segment métamorphique proximal reçoit le filament neurofibrillaire axial qui s'elargit pour former une véritable massue ou au contraire s'amincit et s'allonge pour donner lieu à un manchon neurofibrillaire qui se continue dans un filament apparemment indépendant.

Quand commencent à se présenter les phénomènes que nous venons de decrire? D'après nos recherches, ils s'initient avant la fin du premier jour. Chez un lapin qui mourut 12 heures après la section du sciatique, on pouvait déjà distinguer parfaitement les deux dernières variétés (quoique dans peu de tubes nerveux). Quant à leur durée, nous croyons que ces métamorphoses progréssives terminent à partir du quatrième jour et peutêtre avant. Pendant le 6ᵉ et le 7ᵉ jour après l'opération toutes les massues et cylindres-axes médullés du bout distal montrent un aspect granuleux grossier, c'est-à-dire une vraie axolyse, dont la fin sera la réabsortion des détritus neurofibrillaires.

Il importe aussi de rechercher s'il existe des différences entre l'animal jeune et adulte quant au caractères et á la durée des métamorphoses neurofibrillaires. La figure 2 reproduit le bout périphérique chez un chat de huit jours, 56 heures aprés la section du sciatique. On y voit presque les mêmes dispositions que dans l'animal adulte, avec la seule différence de l'extrême minceur des axons médullés (1) qui fait paraitre moindre l'étendue transversale des étuis métamorphiques et des neurofibrilles centrales. On trouve egalement une plus grande richesse d'axons en voie de néoformation neurofibrillaire que chez les animaux adultes: mais, étant donnée la densité du réticulum intra-cylindraxile, les neurofibrilles sont bien moins facilmente visibles que chez les animaux arrivés à leur complet developpement. Finalement on y rencontre quelques variétés morphologiques peut être accidentelles, que nous reproduisons dans la fig. 2, savoir: la fibre B terminée en pinceau et pourvue d'une collatérale rétrograde,

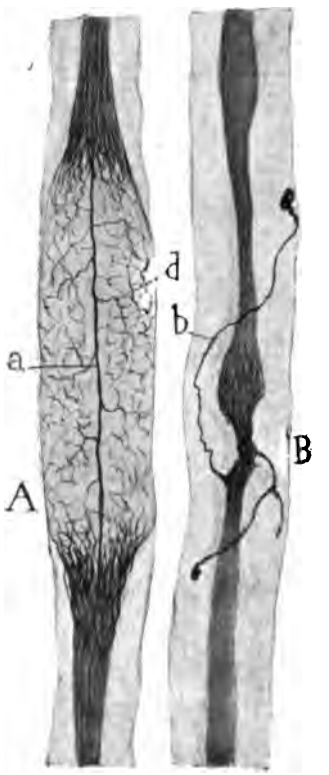


Fig. 6.—Deux fibres à myéline du bout périphérique du chat adulte prises à quelque distance de la lésion.—A, axon offrant un épaississement nécrosé en partie et avec neurofibrilles en voie de régénération; *b*, branches collatérales d'un axon.

(1) D'après nos mensurations les axons du chat adulte (nerf sciatique) ont en moyenne un diamètre trois fois plus grand que chez le chat de huit jours. Le nombre de neurofibrilles et le neuroplasme ont augmenté dans une proportion egale.

et la fibre G dont l'excroissance terminale effilochée produisait un filament central divisé en deux branches qui elles mêmes terminaient en forme de massues.

**Zone de passage avec le segment indifférent.**—En général, pour la plus grande majorité des fibres du bout périphérique, le segment indifférent se trouve à la suite du segment métamorphique et se laisse reconnaitre, à part son changement de forme, à sa pâleur relative et à son aspect finement granuleux. Mais dans quelques tubes épais, il existe encore une zone plus ou moins grande de passage dans laquelle se voient des phénomènes qui peuvent être considérés comme des réactions formatives frustes.

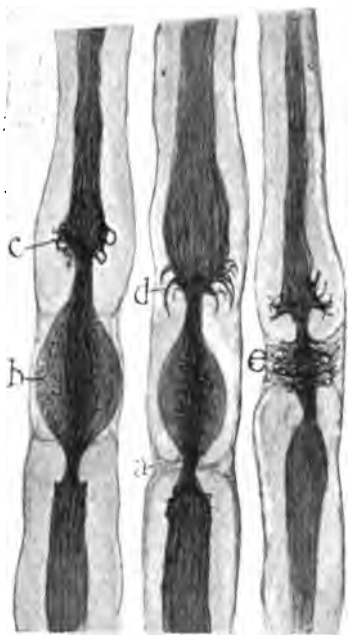


Fig. 7. — Axons du bout périphérique examiné à distance de la blessure. Chat sacrifié deux jours après l'opération. — *a*, disque de soudure; *b*, grossisement de l'axon; *e*, *d*, *c*, appendices neurofibrillaires.

Les dispositions auxquelles nous faisons allusion apparaissent dans la fig. 7 et sont les suivantes:

a) *Disposition en manche d'épée.* —(Fig. 7 *b*). Consiste en un épaississement fusiforme produit dans la region immédiate à l'étranglement de Ranvier et limité par deux rétrecissements au delà desquels l'axon rentre brusquement en posesion de sa grandeur normale. Dans l'intérieur de l'épaississement fusiforme on reconnait un faisceau central granuleux et une région périphérique décomposée en fines particules. On dirait que les neurofibrilles ont été surprises par la nécrose en pleine néoformation intra-axonique, avant qu'il fût possible de se former des branches extérieures.

Quelquefois, au lieu du fuseau central, on remarque un plexus neurofibrillaire serré d'où émergent des fibres transversales qui terminent comme les poils d'un écouvillon (fig. 7 *e*). Enfin, il n'est pas rare de voir dans les épaississements situés au delà du collet double, quelques épines ou petites anses neurofibrillaires (fig. 7 *d*, *c*).

b) *Disposition ansiforme et réticulée superficielle.*—On remarque que dans le voisinage du disque de soudure, les neurofibrilles superficielles se sont rassemblées en cordons massifs, relativement épais, qui, en s'écar-

tant du contour de l'axon, génèrent un systhème d'anses ou réseaux très semblables au processus de cordellement superficiel des neurones dans la rage. Dans d'autres occasions la lésion, moins accentuée, se réduit à un cordellement plexiforme tangentiel avec vacuolisation. Ces phénomènes d'altération neurofibrillaire sont limités généralement à la région voisine de l'étranglement et s'atténuent beaucoup au niveau de l'étranglement lui-même.

c) *Brancheletes collatérales avortées.*—Dans le voisinage du disque de soudure émergent parfois quelques branchelettes qui, en gagnant du chemin ou en reculant sous la gaine de Schwann, se terminent en une boule granuleuse et vacuolisée (fig. 6 b). Dans quelques occasions nous avons vu qu'un ramuscule relativement épais faisait deux tours de spirale. Ces dispositions doivent être considérées comme un phénomène de Perroncito frustré.

Les modifications de la région de passage des cylindres-axes que nous venons de décrire, disparaissent ou deviennent difficiles à reconnaître dès les 3e jour, chez le chat et le lapin jeunes. Le quatrième et le cinquième jour, tous les cylindres-axes sont fragmentés et en voie de réabsorption.

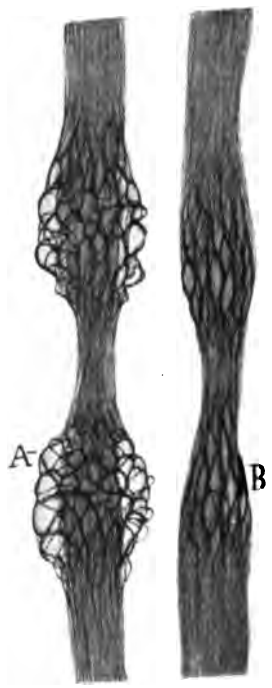

Fig. 8.—Bout périphérique du nerf sciatique du chat sacrifié deux jours après l'opération. — A, réseau superficiel ; B, cordons neurofibrillaires tangentiels.

**Segment indifférent du cylindre-axe périphérique.**—Nous appelons ainsi tout le long trajet du cylindre-axe compris entre la région de passage et sa terminaison périphérique. Cette portion du tube est caractérisée par l'absence totale de phénomènes de régénération et par la dégénérescence granuleuse rapide des neurofibrilles.

Pas toutes les fibres nerveuses du bout périphérique subissent en même temps ce processus destructif. En plus des fibres de Remak, dont la résistance à la métamorphose granuleuse nous est déjà connue, il existe des gros axons médullés qui jusqu'au troisième ou même jusqu'au quatrième jour après l'opération n'apparaissent qu'à peine altérés.

Pour nous fixer sur ce point, nous allons étudier les tubes nerveux d'un nerf sciatique deux jours après la section. Comme le montre la fig. 9 on distingue trois sortes de cylindres-axes: fibres de Remak à peine alté-

rées, fibres à myéline moniliformes, mais pas encore détruites, et fibres totalement décomposées et mortes.

a) *Fibres de Remak.*—Elles attirent vivement le sel argentique et présentent quelques varicosités et un aspect finement granuleux peu visible. Pendant les jours suivants, jusqu'au septiéme, elles pâlissent et subissent le processus destructif.

b) *Fibres variqueuses.*—Sont les plus nombreuses du bout central dans les préparations provenant de nerfs un jour et demi ou deux jours après l'opération. Elles constituent souvent les 4/5 de tous les axons. Dans ces cylindres-axes à l'aspect finement granulex et parfaitement colorables par l'argent, le neuroplasme et la substance neurofibrillaire se déplacent le long de la fibre donnant lieu à un élargissement qui prend la forme d'un fuseau dans certaines régions (les varicosités si bien connues des auteurs) et à un amincissement avec pâleur dans d'autres parties. Malgré cette conservation relative du cylindre-axe on ne peut jamais distinguer les neurofibrilles, évidemment parce qu'elles se trouvent en un commencement de neurolyse.

En examinant avec attention à l'aide d'un objectif apochromatique les cols ou étranglemets de ces axons, nous sommes arrivés à croire qu'un grand nombre de ces étranglements correspondent à des régions dans lesquelles les cellules de Schwann se sont hypertrophiées et se trouvent en voie de partition (fig. 9, *a*, *b*). Nous estimons comme étant très vraisemblable que la pression de ces cellules, transmise par la couche intermédiaire de myéline, constitue une des conditions de la genèse des étranglements. Néanmoins, nous ne croyons pas que ce soit la seule cause, puisqu'on trouve des rétrécissements loin des noyaux, et parce qu'on rencontre des phénomènes du même genre dans les centres nerveux cérébromedullaires où il n'y a pas de cellules de Schwann. Parmi les régions situées loin des noyaux, où les amincissements sont très grands, il faut comprendre aussi les étranglements de Ranvier (fig. 9, D).

Quant aux varicosités, elles ne paraissent pas correspondre à des points déterminés de la fibre, ni semblent produites par la prolifération des cellules de Schwann. Peut-être que les conglomérés de myéline auraient une influence sur sa situation.

Vers la fin du troisième et le commencement du quatrième jour s'initie la fragmentation de ces axons résistants pour se compléter les jours suivants.

Lorsqu'on suit ces cylindres-axes que nous venons de nommer vers la blessure, on remarque qu'ils appartiennent tous à des fibres dans l'intérieur desquelles se vérifient des phénomènes de régénération ou des métamorphoses neurofibrillaires. C'est ainsi que la résistance relative de la

région indifférente coïncide avec la conservation d'une certaine vitalité dans la région voisine du traumatisme.

c) *Cylindres-axes détruits prématurement.* — Il existe une categorie spéciale de tubes médullés, épais (ils forment le quart ou le cinquième du sciatique du chat), qui dès les premières 24 heures subissent le processus de neurolyse, avec une telle violence et une telle rapidité que parfois, déjà vers le commencement du second jour, il est difficile de reconnaître

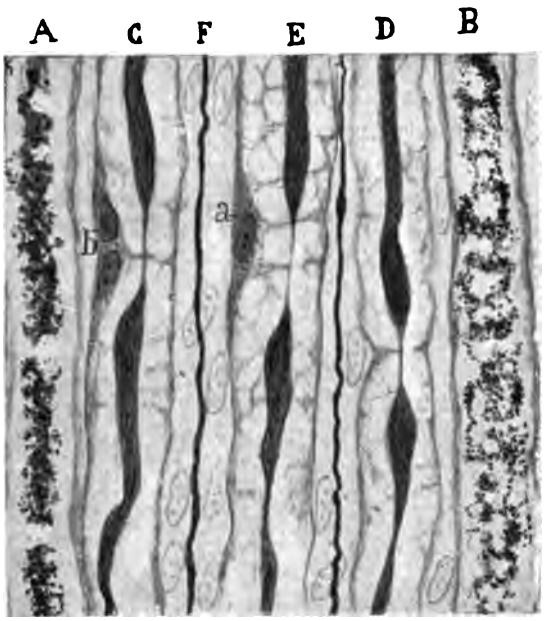


Fig. 9.—Morceau du bout périphérique du nerf sciatique du chat sacrifié 48 heurs après l'opération. Endroit eloigné de la blessure.—A, B, axons précocement detruits ; C, E D, axons resistants ; F, fibre de Remak.

le cylindre-axe, parcequ'il apparait transformé en une masse spongieuse désagrégée à granulations noirâtres grossières et irregulières (fig. 9).

Parmi ces axons désagregés on rencontre des variétés que se caractérisent par leur degré différent de vulnérabilité. Quelques uns (fig. 9, B) de ces dernières apparaisent déjà 30 heures après la section, décomposés en grumeaux granuleux; d'autres un peu plus résistants présentent encore une certaine cohérence et une forme irregulièrement cylindrique (figure 9, A). Il n'est pas nécessaire de dire qu'après le troisième jour tous ces axons deviennent imposibles à reconnaître, car il ne reste d'eux que quelques vestiges parsemés.

Si l'on suit ces cylindres-axes vers la blessure, on constate qu'aucun

d'eux ne présente un segment métamorphique. Même si l'on pratique l'observation après les 30 heures, ces conducteurs passent sans transition visible de la région nécrosée, pâle, à la région sombre et désagrégée.

Il est difficile de déterminer la nature de ces axons peu résitants. Sont-ils sensitifs? ou sont-ils moteurs? Appartiennent-ils à des conducteurs vieux, affaiblis, incapables de réaction métamorphique? Avant de répondre à ces questions il est nécessaire de pratiquer de nouvelles recherches (1).

Les processus de destruction dont il a été question sont plus rapides loin de la blessure que dans son voisinage, et vont encore plus vite dans les animaux nouveau-nés et les animaux jeunes que dans ceux qui son complètement développés. Ajoutons encore que les tubes désagrégés prématurément abondent dans certains fascicules du nerf sciatique.

De l'ensemble de phènomènes que nous venons de décrire, on déduit que la mort des neurofibrilles ne survient pas instantanément, c'est-à-dire immediatement après leur séparation du centre tropique, mais qu'au contraire elles vivent et réactionnent pendant deux à trois jours et peut-être davantage, en une sorte d'agonie qui se développe d'autant plus lentement que la structure de l'axon est simple.

A la fin de ce travail nous tâcherons de donner une explicatión de ces phénomènes si curieux en les comprenant, avec d'autres processus d'ordre pathologique, dans une hypothèse générale.

## MÉTAMORPHOSES DES NEUROFIBRILLES DU BOUT CENTRAL

Comme l'a demontré Perroncito, les axons du bout central commencent à se modifier dès le premier jour après l'opération; entre le second et le quatrième jour on peut déjà observer, avec une grande clarté, des phénomènes de régénération et la pénétration des fibres de nouvelle formation dans l'intérieur de l'exsudat. Ces processus néoformatifs, qui ont lieu par une simple projection de bourgeons des cylindres-axes anciens sans le concours des cellules de Schwann (à cette epoque pas encore en voie de prolifération) réfutent complètement la doctrine caténaire sur la régénération nerveuse, soutenue ces dernieres années par Büngner Ballance, Marchand, Levy, Bethe, van Gehuchten, &.

(1) Les recherches de Tello (Voyer son travail dans cette même Revue) demontrent que parmi les tubes constituant les plaques motrices il y en a aussi deux epèces; des axons resistants qu'avant de dégénérer subissent des curieuses métamorphoses, et des cilindres-axes qui depuis les 24 heures sont completement désagrégés. Ces deux cathégories de conducteurs centrifuges sont très probablement en continuation avec ceux qui nous avons reconnu dans le cordon nerveux près de la cicatrice.

Pour l'ordre de la description nous distinguerons deux modes de régénération : le *mode directe ou normal* que nous avons décrit et qui se caractérise par la création de fibres nouvelles sans aucune métamorphose préparatoire de l'axon ; et le *mode indirect* ou éventuel signalé par Perroncito où les fibres de nouvelle formation, plus ou moins abérrantes, ont été précedées par un phénomène de métamorphose très curieux (phenomène de Perroncito).

Le premier mode génératif est particulier aux animaux jeunes et à toutes les fibres sans et avec myéline, minces et à moyenne épaisseur des animaux adultes (lapin, chien, chat, &). Le second mode de formation, plus ou moins anormal, se trouve presque exclusivement chez les animaux âgés (de 1 à 2 mois et plus) et siège de préférence dans les tubes à grand diamètre.

**Mode normal ou direct.** — C'est le même que nous avons consigné dans notre monographie sur la régénération nerveuse (1). Cette circonstance nous force maintenant à être brefs, et nous allons nous borner à la description des phases initiales du processus, lequel dans notre travail ne fut étudié qu'a partir du 5e au 6e jour. Nous nous occuperons tout d'abord de la régénération des fibres de Remak et des fibres médullées.

a) *Fibres de Remak.* — La première modification de ces fibres devient visible à la fin du premier jour, dans lequel on aperçoit son bout périphérique un peu gonflé, pâle et comme formant un bouton terminal. Non obstant, ce n'est qu'après 36 heures qu'on peu surprendre dans ces fibres des phénomènes évidents de régénération. A ce moment (voir fig. 11 C, F) un grand nombre d'axons de Remak exhibent un bouton de croissance parfaitement formé, tandis que d'autres, plus avancés dans leur développement, laissent voir leur terminaison plus proche de la blessure et peuvent même parfois nous montrer un filament nouveau issu de ce bouton terminal. Chez le chat d'un mois, mieux que chez le lapin adulte, on peut plus facilement aprécier cette projection de branches dont chacune termine en un bouton petit et reticulé.

La pénétration des réjetons nerveux dans l'exsudat de la blessure a lieu par volées et d'une façon très inégale. Tandis que quelques unes des fibres de Remak du chat ont envahi cet exsudat à la fin du second jour (fig. 10 J), d'autres n'y parviennent que vers la fin du troisième ou même le commencement du quatrième jour. Cela dépend du degré de contusion que l'axon a souffert et partant de la longueur du segment mortifié qu'il est nécessaire de réparer. Les obstacles que les fibres peuvent trouver dans l'intérieur du bout central expliqueraient ces inégalités du developpement.

(1) *S. R. Cajal:* Mecanismo de la regeneración de los nervios. *Trab. del Lab. de Invest. biol.*, t. IV, 1905-1906.

Dans la fig. 11, *e*, qui provient d'un lapin 36 heures après la section, nous montrons quelques fibres de ce genre errantes dans l'exsudat. Il faut noter que, quoique généralement indivises pendant leur parcours dans le bout central, elles donnent souvent des branches dans l'espace situé entre les deux bouts, tout en prenant des directions très diverses,

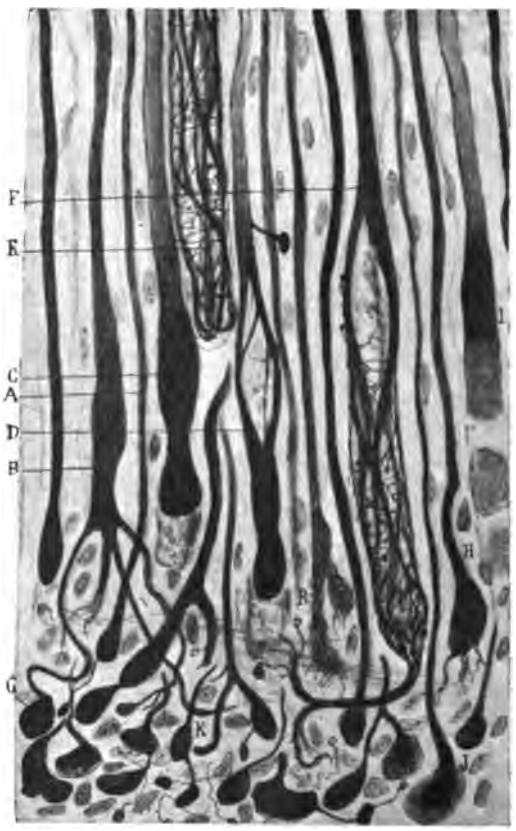


Fig. 10. — Bout central du nerf sciatique du chat adulte deux jours après la section. — A, fibre de Remak ; B, axon gros ramifié à son arrivée dans la cicatrice ; C et D, épaississements finaux des axons volumineux ; E et F, fibres avec le phénomène de Perroncito ; H, G, massues terminales ; K, massues pénétrant dans la cicatrice et donnant naissance à d'autres massues plus délicates.

quoique la plupart prennent une direction transversale. Toutes les branches terminent en des massues finales à structure finement réticulée pas toujours fortement colorables par le nitrate d'argent.

b) *Tubes à myéline.* — Avant de présenter les phénomènes de régénération, les fibres à myéline, et mieux encore si elles sont épaisses, subissent un processus dégénératif, destiné à écarter la portion du cylindre-

axe contuse ou détruite de la portion saine capable de métamorphoses progressives. Ce phénomène se developpe pendant le premier jour et dans une grande quantité de tubes; il dure jusqu'au troisième ou quatrième, et pendant ce temps peuvent déjà s'initier les phénomènes régénératifs, dans la portion normale eloignée de la blessure. Comme dans le bout périphérique, nous trouvons ici également trois segments qu'il est bon d'étudier séparément : *a*, segment nécrotique ; *b*, segment métamorphique ou de croissance, et *c*, segment indifférent.

c) *Segment nécrotique.*—Sa dimension est variable selon l'importance de la contusion que le nerf a soufferte et elle s'étend entre 10 et 40 centesimes. L'existence de cette région nécrotique, à l'aspect hyalin ou granuleux, non colorable par le nitrate d'argent, peut être constaté chez le lapin, déjà 36 heures après la section (fig. 11, E, *c*).

Quant à la forme de ce segment détruit ou en voie de destruction et à son enlacement avec la portion saine, il existe un grand nombre de variétés dont nous donnons quelques exemples dans la fig, 11. Parfois le segment dont nous faisons la description apparait comme une longue excroissance pâle qui a la forme d'une massue ou cylindre a bout arrondi, et qui se continue presque sans transition avec la portion vivante ou métamorphique de l'axon (fig. 11, E); d'autresfois, cette portion nécrotique, longue, granuleuse et fragmentée en grands morceaux, se joint à la région saine au moyen d'une zone de passage où l'on trouve des neurofibrilles hypertrophiées, effilochées ou isolées qui terminent en apparence librement dans la masse granuleuse du segment mortifié (fig. 11, B).

Enfin, on trouve des tubes chez lesquels *le caput mortuum* est réduit à une petite masse terminale à la partie supérieure de laquelle, et parfaite ment séparée d'elle, est placée la portion vivante de l'axon qui termine sous forme d'une excroissance qui peut être considerée comme un bouton de croissance rudimentaire (fig. 10, C). Parfois, au lieu d'une excroissance terminale, apparait une espèce de chapelet de varicosités fortement colorées (fig. 11, D).

A partir du second ou troisième jour après l'opération, cette portion mortifiée, subit une fragmentation successive et disparait en grande partie enlevée par fagocytose.

**Segment métamorphique et croissance des fibres.**—Au commencement, le segmet vivant du cylindre-axe proche de la blessure est épaissi et comme gonflé vers la pointe ; cette disposition fut déjà observée par les auteurs anciens tels que Ranvier et Stroebe. Mais après 24 heures, et surtout après 36 ou 40 heures, le bout terminal s'épaissit, devient plus ou moins réticulé, et il se transforme en une véritable massue de croissance, laquelle, tout en poussant les restes du segment mortifié et en abandon-

nant l'ancienne gaîne de Schwann, se fait libre dans les regions voisines de la cicatrice.

A partir du second au troisième jour, la nouvelle fibre, simple suite de l'ancienne, atteint une longueur très grande, perfore l'exsudat de la blessure et se ramifie dans son épaisseur.

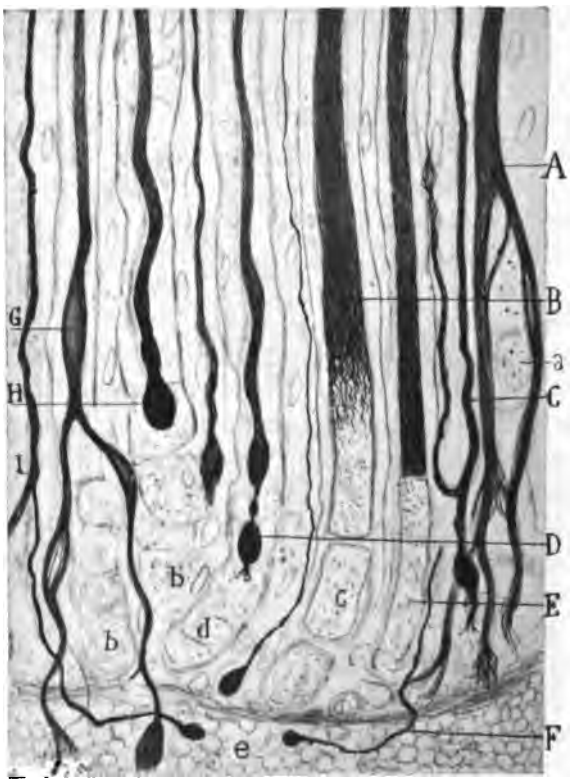


Fig. 11. — Bout central du nerf sciatique du lapin 86 heures après la section. — A, axon avec effilochement et vacuolisation; B, portion métamorphique d'un axon; D, H, axons munis de boutons terminaux ; C, axon qui donnait une branche retrograde ; F, fibre de Remak engagée dans l'exsudat de la blessure ; *b, c, d*, portions nécrosées des axons ; *e*, sang coagulée.

Cette production de fibres nouvelles par croissance du bout de l'axon est parfaitemente visible chez le chat de 2 à 4 semaines, trois jours après l'opération. Nous en avons fait la description dans un travail antérieur; nous nous bornerons par consequent ici à ajouter quelques details. Comme on peut voir dans la fig. 12, chaque axon est formé de deux parties: l'une très forte, sombre, recouverte de myéline et éloignée de la cicatrice (fig. 12, F) l'autre placée près de la blessure et caractérisée par sa pâleur

relative, absence de gaîne médullaire et présence de noyaux marginaux (A). Ce segment nu, parfaitement comparable à une fibre de Remak, représente vraisemblablement le nouveau bourgeon du bout central, lequel se forme probablement après la disparition des restes du morceau du cylindre-axe détruit par le traumatisme. Une fois qu'il a pénétré dans la cicatrice, ou près d'elle, le jeune axon se bifurque presque toujours, donnant lieu à des branches divergentes qui se perdent dans les restes de l'exsudat et le tissu cicatriciel rudimentaire. Souvent, une des branches de bifurcation émet un appendice qui, en formant un cercle à concavité centrale, remonte le long du nerf et termine, à une distance plus ou moins longue sous forme d'une véritable massue (fig. 12, *e*). On observe parfois que lorsqu'elles arrivent à la frontière de la cicatrice, toutes les branches reculent comme si elles se heurtaient à un obstacle infranchissable par leur force centrifuge d'expansion. Finalement, dans l'intérieur de la cicatrice, les divisions continuent à se produire, et on peut voir des nombreuses massues terminales grandes ou très petites, dont quelques unes entourées par une capsule cellulaire (fig. 12, *a*, *b*). Quoique

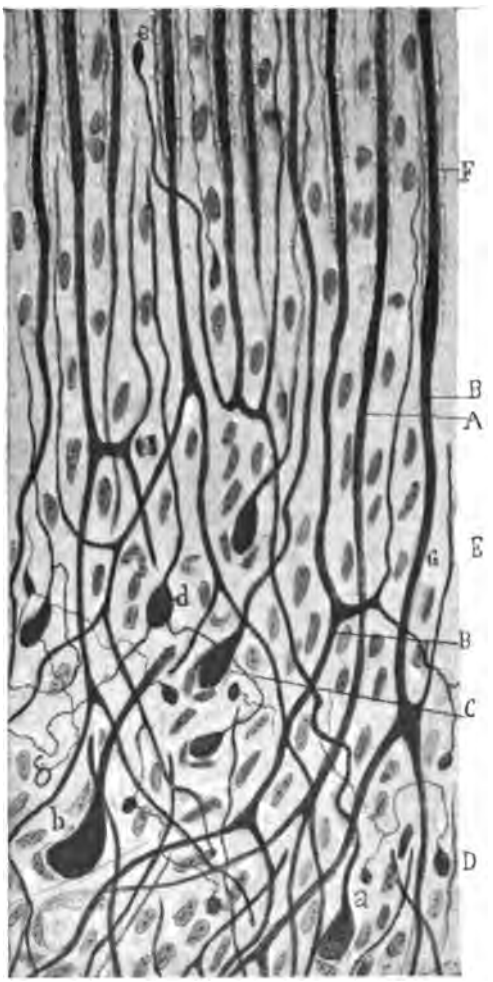


Fig. 12.—Coupe longitudinale du bout central du sciatique du chat adulte. L'animal fut tué trois jours après la section. — A, portion jeune de l'axon central; F, portion médullée; B, fibre ramifiée avec branche retrograde; G, cylindre-axe pas encore divisé et pourvu d'un bouton de croissance; *a*, petits boutons terminaux dans la cicatrice; *b*, gros boutons; *d*, un bouton terminal d'où emergeaient des nouvelles fibres; *c*, anneau terminal; *e*, massue retrograde.

cela ne constitue pas un phénomène ordinaire, on recontre de temps, en temps comme Perroncito l'a décrit, des massues grosses ou moyennes d'où émergent deux ou plusieurs filaments très fins, qui, à leur tour, terminent par des fines excroissances réticulées ou par des véritables anneaux (*d*).

Comme nous l'avons déjà dit auparavant, en trouve un grand nombre de fibres nouvelles qui lorsqu'elles sont arrivées à la cicatrice, se perdent, et reculent désorientées en dehors du neurilémme et des tissus musculaires voisins. Cette désorientation, parfaitement visible à partir de 50 heures après l'opération, apparait en toute clarté dans les figs. 13 et 14, où nous avons reproduit quelques fibres perdues. Dans la fig. 13 on remarque quelques axons ramifiés dans le tissu conjonctif perinerveux, et aussi dans l'épaisseur d'un caillot sanguin, qui se terminent par des massues en voie d'altération dans lesquelles on aperçoit un foyer central neurofibrillaire et une masse périphérique granuleuse incolorable et en train de destruction (D). Plusieurs de ces massues ou sphères granuleuses (avec ou sans restes neurofibrillaires) et une grande quantité de anneaux terminaux, qui siègent près des nerfs de nouvelle formation (fig. 13, F, *d*) seront, les jours suivants, détruites par des phagocytes. Cette projection de la substance neurofibrillaire suivie de la séparation et destruction des boules probablement a la signification d'un phénomène dégénératif provoqué peut-être par l'arrivée des boules à des territoires innondés par des exsudats et par consequent pauvres en éléments nutritifs. D'ailleurs, la formation des boules indépendantes dans les lésions du système nerveux aux depens de l'extrémité des axons a été déjà signalé par plusieurs auteurs. Ces boules pourraient être l'origine des formations apellées corps amylacés des foyers destructifs.

Les massues perdues dans le tissu musculaire courrent un bien moins grand risque d'être nécrossées. Dans la fig. 14, qui reproduit un morceau de muscle assailli, deux jours et demi après la lesion, par plusieurs faisceaux de jeunes fibrilles, on voit les boutons terminaux clairement réticulés et pourvus de petites branchelettes terminées en petits grumeaux ou anneaux terminaux. Elles marchent au hasard entre les fibres musculaires et se dirigent dans le sens de la moindre resistance. Il est très intéressant de noter que, souvent au lieu de sortir du bout central des fibres isolées, elles émergent en faisceaux qui, plus tard, s'eparpillent. Nous insisterons plus loin sur cette disposition, lorsque nous décrirons le phénomène de Perroncito.

Il est nécessaire d'attirer l'attention sur une particularité touchant la structure des massues et des fibres jeunes; pendant les deux ou trois premiers jours, ces formations manquent de cellules conectives adventices;

il n'est qu'à partir du trosième jour que, tout près de chaque bouton terminal, apparaissent une ou deux cellules aplaties à noyau concentrique.

Nous devons également signaler ici un fait négatif trés curieux. Afin de favoriser la pénétration des axons de nouvelle formation dans le bout périphérique, nous avons l'habitude de ne sectionner que partiellement le nerf. De cette façon, l'espace intercalaire, plein de sang et d'exsudat est reduit au minimum et partant les bourgeons nerveux n'ont à parcou-

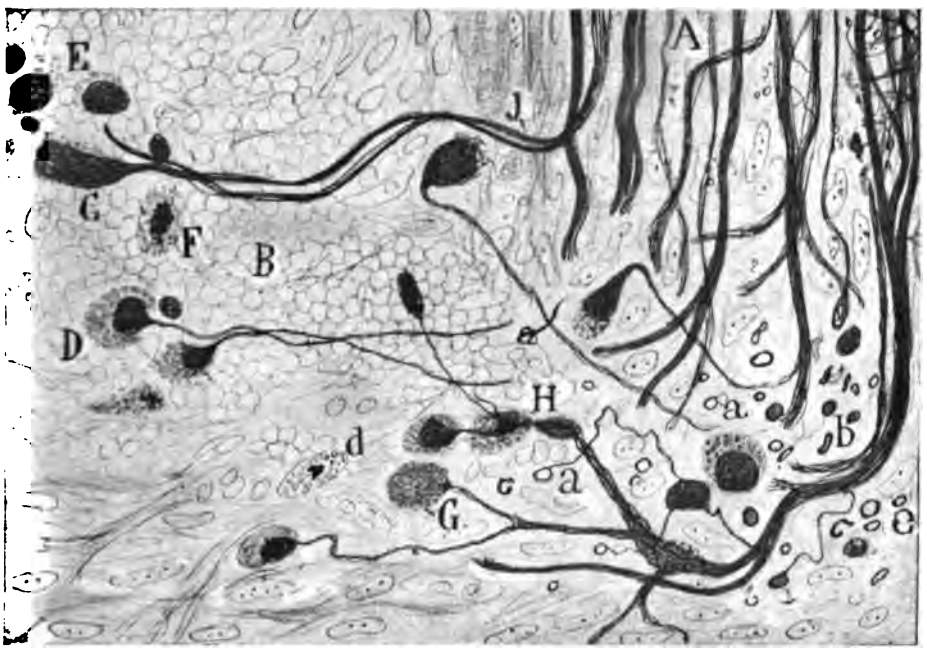


**Fig. 18. — Portion de bout central et de la blessure du nerf sciatique du lapin 56 heures après l'opération.—A, morceau du nerf; B, caillot sanguin; C, D, boutons terminaux égarés dans l'exsudat; E, F, massues ayant perdu leur continuité avec les axons; G, bouton demi-désagrégé et en voie de destruction; *a*, anneaux terminaux; *b*, debris isolés d'anneaux neurofibrillaires.**

rir qu'une distance très petite, presque toujours moindre que le coéfficient de croissance axonique journalier. Eh bien, malgrè ces conditions si favorables à la neurotisation précoce du bout périphérique, cette dernière n'a pas lieu avant le septième ou huitième jour. Les fibres qu'y vont eperdues et désorientées, ne pénètrent pas dans le bout périphérique; elles marchent au hasard dans la direction de la moindre resistance, ce qui donne lieu à la pénétration des fibres dans les régions extranerveuses de la blessure où elles croissent et se ramifient d'une manière tout à fait capricieuse.

Pour expliquer ce phénomène, il ne suffit pas, comme nous l'avons fait et Lugaro aussi, de faire appel au manque de substances chimiotactiques orientatrices dans le bout périphérique (lesquelles ne seraient élaborées que lors de la formation—processus relativement assez tardif—des bandes cellulaires de Büngner), mais au contraire, il faut encore admettre, pendant la phase initiale, dans le segment nerveux mentionné, soit l'exis-

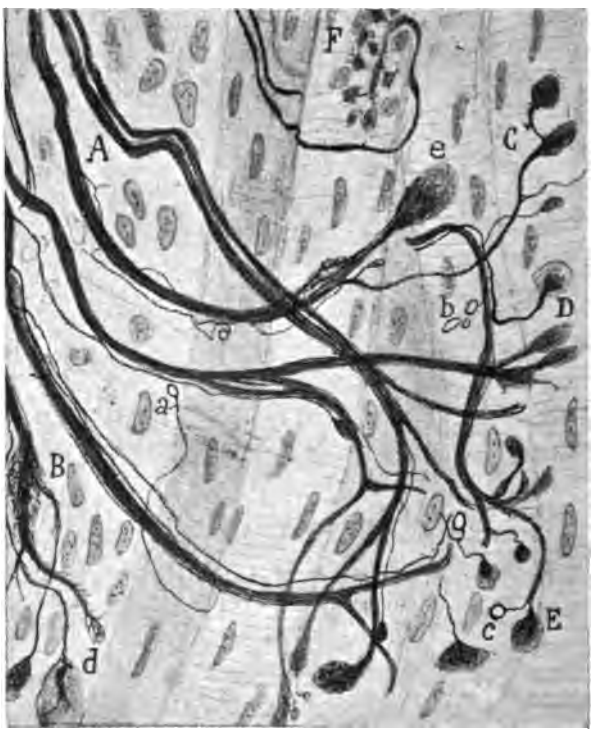


**Fig. 14.—Fibres partant du bout central et se perdant dans un muscle prochain. Lapin chez lequel on avait coupé le nerf sciatique. L'animal fut sacrifié 50 heures après l'opération.—A, faisceaux nerveux provenant des appareils de Perroncito; B, excroissance terminale de laquelle naissaient des appendices terminés par des boutons; E, D, boutons dont la périphérie se montrait un peu dégénérée; *e*, grosse massue; F, plaque motrice en dégénérescence; *b*, *c*, anneaux terminaux.**

tence de substances chimiotactiques négatives, soit séulement la présence d'un obstacle mécanique.

Nous n'avons rencontré qu'une seule exception à cette incapacité des axons de nouvelle formation pour assaillir bientôt le bout périphérique. Cette exception apparait dans la fig. 2 *d*, prise du chat jeune deux jours après la section. On y voit une branche collatérale issue d'un robuste

axon jeune qui se trouvait dans l'exsudat. La rareté de ce fait, precisement dans une préparation où le bout central touchait presque le bout périphérique et l'exsudat- intercalaire apparaissait semé de plexus et de massues nouvellement formées, confirme le manque d'action chimiotactique positive. En fin, dès le 6e au 8o jour, selon les cas, et lorsque l'exsudat réabsorbé a été substitué par un tissu connectif embryonnaire, on peut surprendre quelques massues pénétrant dans le bout périphérique.

**Régénération collatérale intratubaire.** — Les gros tubes, plus ou moins irrités par l'agent traumatique, peuvent, dans certaines occasions émettre des branches collatérales qui siégent sous la gaîne de Schwann et dont le parcours est très compliqué. Ces branches, déjà perçues par les anciens observateurs qui les étudièrent seulement dans leurs phases tardives, lorsque la myéline fait son apparition, ont été demontrées par nous dès le cinquième jour après l'opération à l'aide de la méthode au nitrate d'argent réduit. A Perroncito revient le mérite de nous avoir montré que ces branches s'initient à des époques très precoces. En effet, nos récentes recherches (qui ont confirmé celles de ce savant) practiquées chez le chat et le lapin, nous ont convaincu de ce que ces collatérales régénératives commencent à se developper à partir de la fin du premier jour, et qu'elles continuent à s'accroître pendant les jours suivants, principalement entre le second et le quatrième jour.

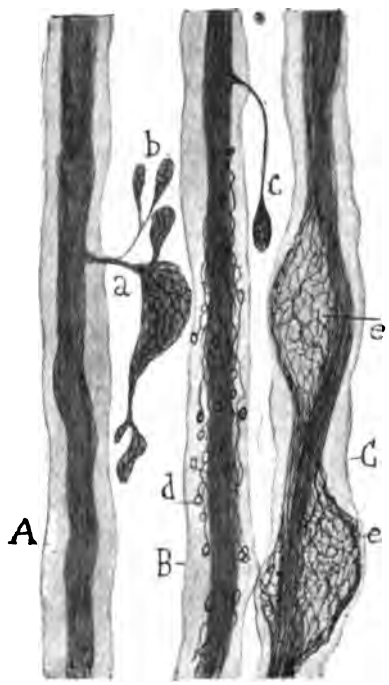


Fig. 15. — Trois axons métamorphiques du bout central du chat sacrifié 50 heures après l'opération. — A, axon qui donnait une branche *(a)* collatérale épaisse; B, axon recouvert de branchelettes terminées par des anneaux; C, axon avec des vacuoles limitées par des élégantes réticulations neurofibrillaires.

Voici quelques unes des dispositions les plus fréquentes dans nos preparations :

a) *Collatérales courtes, pourvues de massue terminale.* — De la portion métamorphique de quelques axons, on voit souvent sortir, à angle droit, certaines branches qui remontent ou descendent, tout en prenant

parfois une direction spiriforme, et qui se terminent en une excroissance réticulée. Une des variétés de cette disposition c'est l'axon moniliforme ou en chapelet, lequel à chaque élargisement très épais montre souvent un réseau neurofibrillaire hypertrophique à grands espaces clairs. De quelques uns de ces réseaux épais peuvent jaillir des branchelettes ou excroissances collatérales.

b) *Collatérales minces tangentielles terminées en anneaux.*— Il n'est pas rare de trouver des axons dont les neurofibrilles superficielles hypertrophiées et énergiquement colorées donnent naissance à des fines branches qui glissent sur l'axon, en formant un plexus superficiel très délicat, et se terminent, à des distances variables, par des anneaux libres ou des petites excroissances réticulées. Dans la fig. 15 *d*, nous montrons un axon recouvert de ces curieuses formations annulaires découvertes par Perroncito.

c) *Branches nées à angle aigu et ramifiées d'une façon très compliquée le long du tube nerveux.*— Elles naissent souvent de l'épaississement cylindre-axile voisin d'un etranglement et justement dans une région corticale du cylindre-axe où les neurofibrilles se trouvent en état de réaction hypertrophique (fig. 16, C, E). Le branche, ou les branches, se dirigent après, dans la direction de la blessure ou bien en sens rétrograde, tout en fournissant une quantité plus ou moins grande de branchelettes terminées par des anneaux ou des massues très petites. Quelques unes de ces branches secondaires vont directement vers la périphérie par dessous la gaine de Schwan; d'autres, prennent une direction rétrograde, et la plus grande quantité, aussitôt qu'elles se heurtent à un obstacle, forment autour de l'axon des tours de spirale très compliqués. Parfois, au lieu de posséder une massue, ces branches sont pourvues dans leur terminaison, de lamelles ou excroissances irrégulières dans lesquelles on décèle clairement un réticulum délicat.

Finalement, dans certaines occasions les collatérales intratubaires et leurs ramifications, donnent lieu à la formation de figures tellement compliquèes qu'elles peuvent à peine être analysées. Dans les figs. 10, E, F, et 16 E, nous en présentons quelqu'unes et non pas des plus compliquées; on peut voir les collatérales formant des grands détours sous la gaine de Schwann et se terminant par des nombreuses massues et anneaux.

d) *Collatérales extra-tubaires.*— Quelques unes des branches tubaires que nous venons de décrire peuvent perforer la gaine de Schwann, devenant ainsi extérieures; cette sortie peut également avoir lieu dans l'extremité libre du tube nerveux. Mais, quoique rarement, on rencontre parfois des collatérales qui traversent d'emblée la gaine de Schwann et circulent après au milieu des fibres nerveuses. Il s'agit généralement de

grosses branches garnies de robustes massues terminales réticulées (figure 15 *a*, *c*). On trouve aussi quelque fois des massues colossales d'où émergent des nouvelles branches terminées à leur tour par des excroissances analogues, comme le montre la fibre reproduite dans la fig. 15 *a*.

*Branches collatérales qui entourent le segment nécrosé ou gravement altéré.* — On trouve aussi des axons paresseux pour se régénérèr qui se terminent dans le segment nécrosé par une massue réticulée; les collatérales auxquelles ils ont donné naissance, à des distances variables, entourent la portion morte de la fibre et sous l'ancienne gaine de Schwan se dirigent et atteignent le bout traumatisé du nerf.

D'autres fois le cylindre axe apparaît réduit à un chapelet de varicosités épaisses et fortement colorées, tandis que les collatérales accompagnent ou tournent autour de ce conducteur altéré.

**Segment indifférent et segment de transition.** — Nous appelons par ce nom, la portion du cylindre-axe placée entre le segment en voie de néoformation et de croissance et l'origine du nerf. Pendant ce long trajet, l'axon se présente pâle dans les préparations fixés à l'alcool ammoniacal, fortement coloré quand il n'a subi que l'action fixatrice de l'alcool.

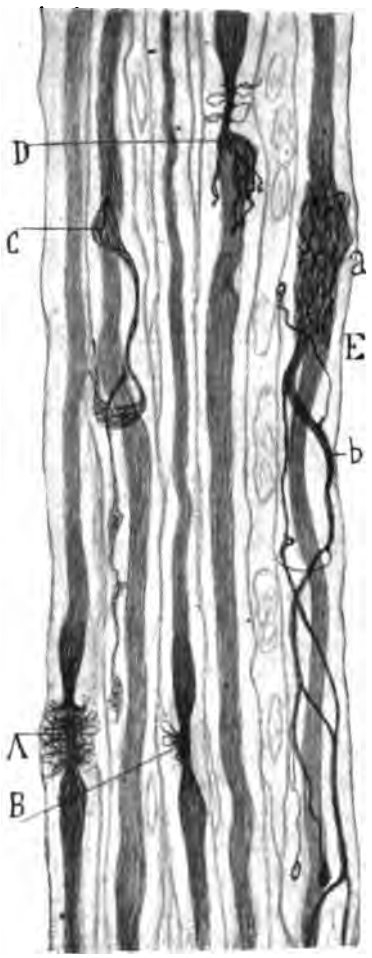


Fig. 16.—Bout central du nerf sciatique du lapin deux jours après l'opération. Les axons sont prises à distance de la lesion.—*a*, A, B, anses neurofibrillaires partant des étranglements; C, D, axons munis d'appendices de diverse longueur; E, axon avec branches superficielles.

Tout près de la region métamorphique, c'est-à-dire, dans le segment de transition, l'axon présente parfois des traces d'une réaction néoformative. En plus de la production de collatérales par le mécanisme que nous avons décrit dans un autre travail, on observe, au niveau de certains étranglements, un phénomène très curieux d'hypertrophie des

neurofibrilles superficielles et une projection de filaments, soit libres, soit ansiformes. Dans la fig. 16 nous reproduisons les variétés les plus importantes de ce processus. On peut voir dans la fig. 16, D, B, comme l'axon, pâle dans les régions eloignées de l'étranglement, se colore fortement dans celui-ci et dans son voisinage, tout en donnant naissance, au niveau de l'épaississement biconique, à des anses neurofibrillaires.

Parfois (fig. 16, A), au lieu d'anses, on voit surgir quantité de neurofibrilles qui marchent en sens transversal en faisant des flexuosités, et se terminant à peu de distance. Finalement, il n'est pas rare de rencontrer une touffe de neurofibrilles superficielles qui s'individualise en un faisceau qui descend plus ou moins en accompagnant l'axon.

Quelques uns de ces phénomènes ont déjà été décrits par Perroncito qui les a surpris dans les étranglements du chien adulte 24 heures après la section et il les a considérés comme des faits précurseurs de la création de fibres nouvelles. Nous les rencontrons aussi chez le lapin trois jours après la section, à des moments où la néoformation nerveuse est très avancée.

Dans la region métamorfique du cylindre-axe ou dans sa transition avec la zone indifférente, on trouve encore une grande quantité de modifications d'ordre progressif. Nous devons surtout attirer l'attention sur l'une d'elles: elle consiste dans la vacuolisation du cylindre axe avec formation de réticulums tangentiaux (fig. 15, *e*). On remarque que dans certaines régions de la périphérie du cylindre-axe a penétré un liquide qui refoule vers la périphérie le reticulum neurofibrillaire, lequel apparaît avec une grande clarté. Il est bien possible que ce resultat soit conjointement dû à un processus d'infiltration des neurofibrilles et à une neoformation de celles-ci. Des reticulums tout aussi clairs et élégants se trouvent également dans le bout terminal ou dans les massues de quelques axons épais.

**Régénération indirecte ou phénoméne de Perroncito.**—Les gros cylindres-axes à myéline sont bien plus sensibles que les moyens et les fins aux agents traumatiques, et avant de former des nouveaux conducteurs, ils sont souvent le siège d'un phénomène d'effilochement que nous avons appelé, en l'honneur de celui qui l'a decouvert, *phénomène de Perroncito*. Ce processus ne se trouve constamment que chez les animaux adultes ou presque adultes, pourvu que l'agent traumatique ait provoqué une contusion ou du moins un écrasement, si léger soit il, des fibres nerveuses médullées.

En écartant les phénomènes de régénération qui le précèdent et le suivent, ce processus consiste essentiellement dans la création de grandes fentes ou vacuoles longitudinales dans l'épaisseur de l'axon, dont les

neurofibrilles, généralement les plus superficielles, sont refoulées vers la périphérie en contact avec la gaine de Schwann et génèrent des plexux à mailles longitudinales. En même temps, la myéline fragmentée et en voie de réabsorption se déplace en grande partie vers les fentes ou vacuoles que nous venons de nommer. On voit, donc, que l'arrangement des éléments du tube nerveux est interverti, parce que le protoplasma et les gouttes de graise apparaissent à l'intérieur et les parties conductrices à la périphérie. Pendant ce curieux phénomène d'effilochement, non seulement l'axon s'est divisé en faisceaux plexiformes, mais encore chaque neurofibrille s'est individualisée en s'épaisissant beaucoup et en rompant tous les liens ou filaments secondaires qui l'assujettisaient à ses compagnes (fig. 17). Il est très curieux que, généralement, il existe une portion de l'ancien cylindre-axe qui ne prend pas part à ce processus d'effilochement et de deplacement; il reste au contraire au centre du tube, ou un peu excentriquement, sous forme d'un cordon pâle et compact, d'où sortent et arrivent, à des hauteurs différentes, les faisceaux superficiels formés par les filaments individualisés.

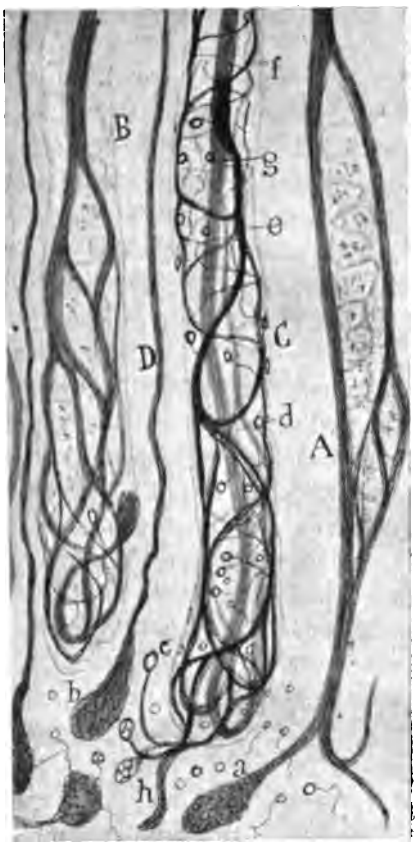


Fig. 17.—Bout central du nerf sciatique. Chat sacrifié 52 heures après l'opération.—A, effilochement et vacuolisation de l'axon; B, C, appareils de Perroncito; D, fibre médullaire fine; *a*, *b*, masses terminales; *f*, neurofibrilles neoformées; *g*, portion centrale indifférente de l'axon; *d*, anneaux terminaux.

Dans cette nouvelle position, les neurofibrilles tangentielles jouissent d'une grande capacité néoformative. Non seulement au niveau du bout de l'axon, mais aussi dans n'importe quelle place du trajet superficiel des filaments mentionnés, peut surgir, par bourgeonnement ou par ramification, une fibrille qui croîtra dans plusieurs directions, terminant souvent,

comme l'a decouvert Perroncito, par une petite massue finale, dans laquelle on aperçoit un anneau neurofibrillaire fortement coloré. Grâce à cette exhubérance de croissance et de ramification des neurofibrilles terminales et superficielles, et à la position centrale et à l'indifférence métamorphique du faisceau ou des faisceaux centraux, se forment des figures les plus variées et les plus compliquées qu'on puisse imaginer. Dans les figs. 17, C et 10, E, F, nous en montrons quelques unes; mais les variétés sont presque infinies et differentes dans chaque préparation selon la date de l'observation et le degré de violence du traumatisme.

De ce que nous venons d'exposer il résulte qu'il existe deux phénomènes de nature très différente: l'effilochement et le déplacement des neurofibrilles, et la formation collatérale de nouveaux filaments. Chronologiquement le premier phénomène précède le second, mais ce dernier apparaît si vite, que déjà dès le second jour, on peut trouver, chez le chat et chez le lapin, une grande quantité de fibres nerveuses épaisses où les deux phénomènes se combinent en générant des appareils fibrillaires mixtes extrêmement compliqués.

Dans quel endroit de la fibre s'initient l'effilochement et la néoformation neurofibrillaire? Les deux processus peuvent avoir lieu dans toute la portion métamorphique de l'axon; cette portion a une extension de quelques dixièmes de millimètre de longueur, et elle correspond probablement à la zone contuse ou écrasée par l'agent traumatique. Néanmoins, comme nous le montrons dans la fig. 11, A, souvent le processus s'initie dans le même bout terminal et de là il s'etend en haut.

Outre la néoformation de fibres collatérales intra-tubaires qui compliquent enormement le processus d'effilochement, il existe une néoformation terminale active qui se développe, autant dans le faisceau neurofibrillaire central, que dans les neurofibrilles superficielles produites par effilochement ou par ramification (fig. 17, *h*).

Dans les cas ordinaires, toutes ces branches et plus particulièrement les faisceaux centraux pâles, une fois arrivés au segment nécrotique, changent de direction sous la gaine de Schwann, reculent le long du nerf et génèrent un grand nombre de spirales et de détours capricieux de l'appareil de Perroncito (C). Mais il faut admettre, comme l'a demontré Perroncito, que dans autres fibres nerveuses, les prolongements terminaux décrits sortent du bout de la fibre, s'insinuent entre les restes nécrotiques du nerf, et arrivent à l'exsudat intercalaire le second jour même après l'opération. Ces fibres cicatricielles, se caractérisent par leur disposition en faisceaux (contrairement à celles qui proviennent d'axons non effilochés), et cette qualité est due aux origines multiples de ces fibres, puisque de chaque tube sortent, sans se confondre, trois genres

de branches : collatérales intra-tubaires descendantes, branches marginales effilochés de l'axon et prolongements qui continuent le faisceau ou les faisceaux centraux de ce cylindre-axe.

Nous reproduisons dans les figs. 17, C, *h* et 13, J, H des fibres cicatricielles de ce genre, et en même temps on peut voir que les bouts terminaux de chaque branche sont pourvus d'une massue réticulée de forme variable (semilunaire, piriforme, &.), de laquelle émergent parfois des appendices très fins terminés par des anneaux. A partir du quatrième jour, et lorsque

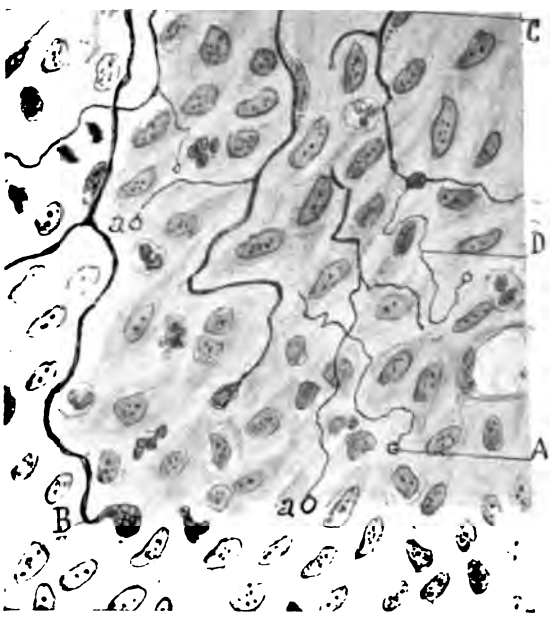


**Fig. 18. — Tissu conjonctif de la cicatrice intercalaire du chat, dont le nerf sciatique fut coupé après une survie de 8 jours.—A, anneaux terminaux marchant par le tissu conjonctif ; B, grosse massue.**

l'exsudat cède sa place au tissu connectif embryonnaire, ces fibres avancent beaucoup vers le bout périphérique. Cinq jours après l'opération, elles ont avancé plus de deux millimètres dans l'intérieur de la cicatrice.

*Phénomène de Perroncito chez les animaux jeunes.* — Nous avons consigné auparavant que dans la grande majorité des cas l'effilochement de l'axon ne se présente pas chez les animaux nouveau-nés, ni chez les animaux de peu de jours. Néanmoins, parfois on l'observe aussi chez le chat de peu de semaines, surtout si la section du nerf a lieu de telle façon qu'en même temps celui-ci souffre une contusion. C'est ce qui arrive quand on le coupe avec des ciseaux mal aguisés.

Dans la fig. 19 nous montrons un morceau du bout central du chat de

15 jours, 48 heures après l'opération. Les fibres de Remak et les fibres à myéline fines, n'offrent rien de particulier, sauf que leurs ramifications terminales, qui finissent en massue, s'amassent et se plient dans la frontière nerveuse. Mais dans quelques tubes épais, on décèle un éffilochement évident quoique borné à des espaces relativement courts: dans les vides intraaxoniques, s'accumulent le neuroplasma et les restes médullaires. Dans les régions voisines de la blessure, on aperçoit des fibres pourvues d'effilochements fusiformes et l'on peut facilement constater que chacun de ces faisceaux ainsi individualisés est capable de constituer une branche terminale, indépendante, garnie d'une massue réticulaire ou d'un anneau neurofibrillaire petit (fig. 19, C). Par contre, jamais on n'aperçoit des fibrilles spiriformes intra-tubaires ni cette curieuse dissociation des axons adultes en fibrilles périphériques métamorphiques, c'est-à-dire en voie de néoformation, et des faisceaux centraux indifférents.

Somme toute, lorsque le phénomène de Perroncito se présente chez les animaux jeunes, il prend des allures très simples car il se réduit à un effilochement local, de peu d'extension, des neurofibrilles, sans formation de spirales ni de figures compliquées. Cela doit être rapporté à la minceur des axons et au nombre exigu de leurs neurofibrilles, toutes lesquelles, les centrales et les périphériques, précisement à cause de leur nombre restreint se trouvent soumises aus mêmes conditions nutritives et partant réagissent de la même façon aux excitants traumatiques.

Dans ces préparations d'animaux jeunes, les fibres de nouvelle formation s'accroissent très vite à travers le tissu embryonnaire cicatriciel. Dans la fig. 18 prise du chat âgé de huit jours, trois jours après l'opération, nous montrons l'avant-garde de conducteurs jeunes, encore dépourvus de cellules de Schwann, qui parcourent au hasard les interstices connectifs. Leur bout terminal apparait garni d'excroissances et d'anneaux caractéristiques.

*Destinée ultérieure de l'appareil de Perroncito.*—L'étude du phénomène de Perroncito à partir du quatrième et du cinquième jour, nous prouve, d'une façon absolument évidente, que ce phénomène n'est que la phase initiale des pelotons nerveux décrits il y a longtemps par Ranvier, Vanlair et Stroebe, et récemment analyssés par nous, Perroncito et Marinesco. Nous ne décrirons pas ici ces pelotons, car nous l'avons déjà fait dans un autre travail. Il suffira de faire remarquer que la fibre, ou les fibres centrales épaisses de ces appareils helicoïdaux, correspondent aux faisceaux centraux ou indifférents des cylindres-axes en voie d'effilochement et de néoformation ; et que tout le système compliqué qui entoure ces fibres centrales est le résultat de l'épaisissement progressif et de l'accroissement longitudinal des branches collatérales ou terminales, spiriformes,

ansiformes, ou rétrogrades issues de l'axon effiloché. Finalement, la membrane de Schwann primitive s'est transformée en un grand sac revêtu à sa surface intérieure par des cellules aplatics, tandis que des nouveaux lemmoblastes ou corpuscules de révêtement (peut-être générés pas les

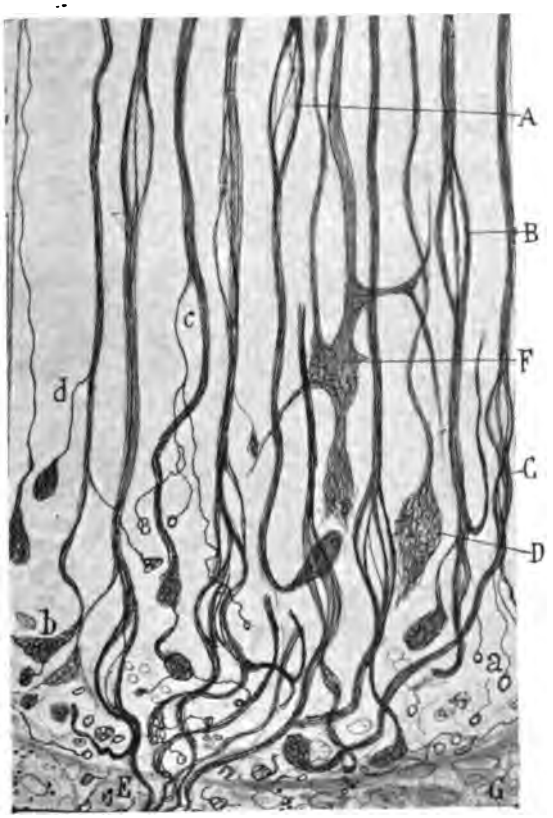


Fig. 19.—Bout central du nerf sciatique du chat âgé de 15 jours et sacrifié 2 jours après l'opération.—A, B, C, effilochement des axons; D, grosse excroissance terminale; E, axons penetrant dans l'exsudat; F, fibre épaissie et donnant une branche rétrograde; *a*, anneaux terminaux.

cellules de Schwann) apparaissent autour des tubes les plus anciens de l'appareil helicoïdal et des massues terminales (1).

D'après ce que nous venons d'exposer, il résulte que le phénomène de Perroncito, dans un grand nombre de cas, est un phénomène néoformatif pathologique, aberrant et infécond, puisqu'au lieu de générér des fibres nouvelles destinées au bout périphérique, il donne naissance à un systè-

(1) Cette interpretation de l'origine des pelotons a été aussi donnée tout recemment par Marinesco.

me compliqué de conducteurs rétrogrades, égarés et inutiles. Perroncito lui-même, considère le phénomène en question comme étant en grande partie pathologique, quoiqu'il le croyait capable de générér des fibres utiles qui traverseraient la cicatrice, en allant à la recherche des terminaisons périphériques.

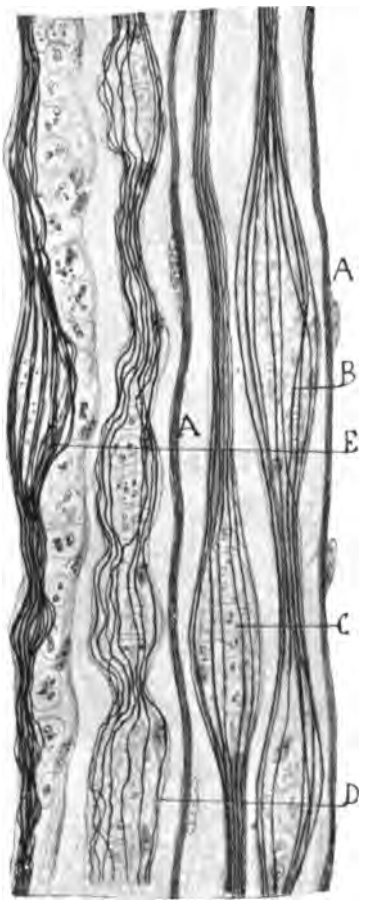


Fig. 20. — Portion contusionnée d'un nerf pris entre les pincettes. Lapin sacrifié après une survie de 6 jours.— A, fibres de Remak indemnes; B, C, D, axons effilochés avec des vacuoles pliences de debris graisseux.

Nos observations s'accordent exactement avec celles du savant mentionné. Plus haut nous avons dit qu'en effet, dans quelques occasions, une fibre terminale ou collatérale de ces appareils, traverse le bout final du tube et pénétre dans la cicatrice. Dans ces cas l'organe dont nous nous occupons n'est pas totalement infécond, puisqu'aux effets de la neurotisation du bout périphérique, se perdent uniquement les systèmes compliqués à fibres spirales et les branches rétrogrades qui se trouvent dans tout appareil de Perroncito, en quantité plus ou moins grande.

**Phénoménes dégénératifs et régénératifs des nerfs écrasés.**— Quand, au lieu de couper un cordon nerveux, on l'écrase modérément avec une paire de pincettes, et quelques jours plus tard on pratique l'examen après l'avoir impregné au préalable avec le nitrate d'argent réduit, on observe dans les axons épais, non seulement des processus nécrotiques comparables à ceux que nous avons étudies, mais aussi des effilochements et des phénomènes néoformatifs identiques dans le fond au phénomène de Perroncito. Ce processus présente des degrés relationnés peut-être avec l'intensité de la contusion ou excitation mécanique produite dans le nerf.

1. Le premier degré, surtout apréciable dans les nerfs faiblement contusionés ou dans les régions voisines des parties fortement lésées, ne se

montre que dans les tubes médullés les plus volumineux des animaux adultes. Les fibres de Remak et les tubes médullés minces, n'offrent aucune modification apréciable.

Le processus consiste dans la dégénération de la myéline, la multiplication concomitante des cellules de Schwann et surtout en une individualisation en un deplacement périphérique des neurofibrilles, lesquelles s'arrangent sous forme de couche continue sous la gaine de Schwann. Cet intéressant phénomène qui reproduit la forme la plus simple de l'appareil de Perroncito, se présente d'habitude dans certaines régions un peu écartées du cylindre-axe, ce qui donne lieu à la formation de dispositions fusiformes, très curieuses, comme celles que nous reproduisons dans la fig. 20, E, C. Parfois, les detritus de myéline, au lieu de se placer dans l'axe, se latéralisent plus ou moins, en déplaçant l'axon effiloché vers un des côtés du tube.

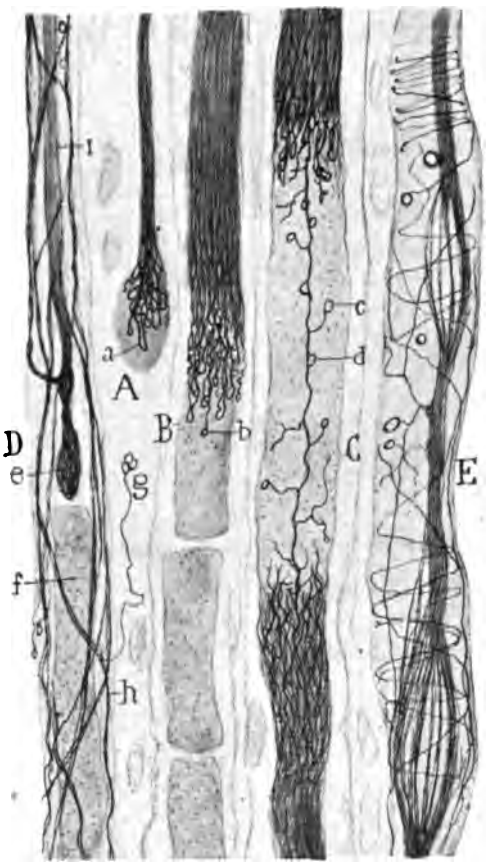


Fig. 21. — Portion ecrasée d'un nerf pris entre les pincettes. (Chat sacrifié 52 heures après l'opération). — A, B, extremité de la portion vivante de l'axon; C, E, segments nécrotiques tubulaires avec des neurofibrilles en train de néoformation; D, portion nécrotique d'un axon envahie par des branches naissant au-dessus du bouton terminal

Toutes ces dispositions et encore d'autres qu'il serait trop long d'énumérer, s'initient avant le second jour après la lésion et se conservent sans changer, ou s'exagèrent, les jours suivants. Il est nécessaire d'attirer l'attention sur le fait suivant : toutes ces neurofibrilles individualisées, non seulement conservent ultérieurement leur indépendance, mais encore leur diamètre s'accroit progressivement, et si dans un endroit le tube est interrompu, elles se transforment en branches nerveuses terminales. Chaque neurofibrille renferme donc po-

tentiellement une branche de l'arborisation terminale du cylindre-axe, et possède le pouvoir de générér des nouvelles neurofibrilles par accroissement et division longitudinale des fibres préexistentes. Néanmoins, si le tube ne s'interrompt pas, les neurofibrilles individualisés et hypertrophiées sont en continuation vers le centre et vers la périphérie, avec les neurofibrilles préexistantes normales des deux bouts du tube nerveux.

2. Lorsque la contusion agit d'une manière plus energique, quelques axons meurent, tandis que d'autres, plus ou moins lésés, mais pourtant pas morts, sont le siège d'un phénomène de Perroncito compliqué, car on voit apparaître, non seulement l'effilochement caractérisque déjà nommé, mais encore une quantité variable de collatérales helicoïdales terminées par des anneaux (fig. 21, D, E).

3. Finalement, quand la contusion est très forte, tous les tubes à myéline, épais et fins, dégénérent et meurent comme dans les cas de section, sauf toutefois les fibres de Remak qui se conservent plus moins indemnes.

Dans ce cas, il convient de distinguer dans le nerf trois regions : *région directement* nécrosée ou lésée; *région métamorphique*, qui correspond au bout central des nerfs sectionées et *région dégénérée ou périphérique*.

a) La *région directement nécrosée* à cause d'avoir subi la presion des pincettes, presente des grandes variations de forme et d'extension dans chaque tube. On trouve des conducteurs chez qui, un grand segment de l'axon apparait totalement nécrosé, non colorable, d'aspect granuleux (fig. 21, B) et fragmenté transversalement; tandis que d'autres tubes présentent des nécroses partielles, vaginales ou en forme de tube (avec neurofibrille centrale non altéré) imitant exactement ces formes si curieuses décrites dans la portion, du bout périphérique interrompu, voisine de la blessure.

Les neurofibrilles centrales de quelques uns de ces segments nécrosés sont extrêmement intéressantes. Comme on peut le voir dans la fig. 21. C, cette neurofibrille axiale un peu hypertrophiée nous montre dès le second jour, des marques evidentes de régénération, puisqu'on voit en sortir, sous des angles variables, plusieures branchettes terminées par des massues ou anneaux intra-protoplasmiques, c'est-à-dire, placées en plein axon granuleux et nécrobiotique. Il faut aussi remarquer certains anneaux qui emergent du filament central lui même et qui ont l'air d'etablir des anastomoses entre deux régions voisines de ce conducteur.

La fig. 22, A, reproduit une autre variété nécrotique superficielle. Le morceau d'axon ou elle se trouvait, résidait à quelque distance de l'endroit lésé et apparaissait gonflé en forme de fuseau avec une région centrale, dans laquelle se conserve, sans ancune altération, un faisceau neu-

rofibrillaire, et une écorce remplie de liquide et de détritus granuleux à laquelle vont aboutir, par des anneaux, en se ramifiant d'une façon très compliquée, un grand nombre de neurofibrilles indépendantes qui se continuent avec les régions superficielles du cylindre-axe sain.

Ces phénomènes de régénération intra-axile démontrent l'independance rélative de la substance argentophile (voir plus loin), et prouvent aussi qu'en plus de la régénération totale des axon nécrosés, il existe une régénération partielle, grâce à laquelle un cylindre-axe peut restaurer le contingent neurofibrillaire compromis ou détruit par un agent traumatigue ou d'une autre nature quelconque. Pour que cette régénération intra-axile puisse avoir lieu, il parait que la conservation de quelques neurofibrilles indemnes dans l'axe du conducteur est indispensable.

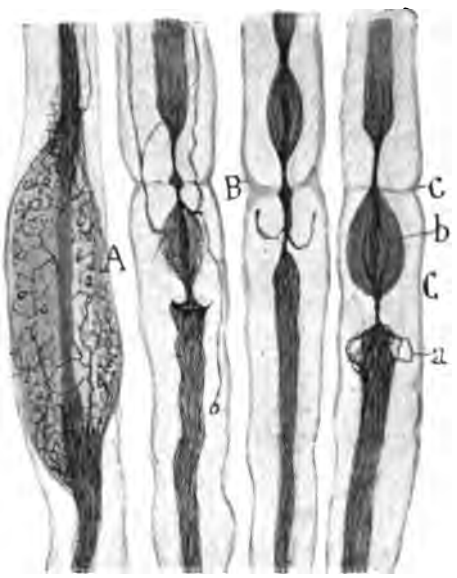


Fig. 22. — Fibres de la portion centrale d'un nerf écrasé 50 heures après l'opération. — Chat adulte. — A, Morceau nécrosé d'un axon; B, C, axons offrant des phénomènes de réaction formative.

La disposition que prennent les neurofibrilles saines de bout central ou région métamorphique située tout près du segment nécrosé, est également digne d'attirer l'attention. Celles-ci présentent un diamètre desaccoutumé, un isolement relatif et surtout une tendance très grande à s'enlacer entre elles dans le protoplasme nécrosé, sous forme d'anses terminales (fig. 21, B). Dans les gros boutons terminaux appartennant à des tubes d'une épaisseur moyenne (fig. 21,A), ces anses se détachent dans le sein d'une substance granuleuse très pâle.

*Région metamorphique.*—Généralement, dès le premier au second jour, la portion métamorphique se différencie du reste de l'axon sain, par sa grande affinité pour le depôt argentique et par la grosseur et tendance des neurofibrilles à l'individualisation. Mais 50 heures passées, dans un grand nombre de segments métamorphiques, surtout ceux qui sont placés au-dessus des axons totalement nécrosés, la néoformation se présente, et sous la forme de régénération terminale, et sous celle de régénération collatérale.

La fig. 21, D, qui copie une des dispositions les plus frequentes, nous montre la néoformation terminale sous la forme d'une massue qui avance doucement en refoulant le segment nécrotique. La régénération collatérale, par contre, est tellement avancée qu'un grand nombre de fibres nées de la portion métamorphique de l'axon, ont assailli le segment nécrotique dans une extension de quelques centièmes de millimètre. Quelques unes de ces collatérales sont des branches de l'axon, mais d'autres proviennent de sa portion périphérique effilochée, c'est-à-dire d'un véritable appareil de Perroncito.

A mesure que nous nous éloignons de la blesure en remontant le nerf, les phénomènes néoformatifs de l'axon se dissipent, pas brusquement, mais au contraire, graduellement. Ainsi, quand on arrive à un niveau où la majorité des fibres se trouve en état d'indifférence, on rencontre encore par ci, par là, quelques axons avec des marques sures de réaction néoformative. Ces tentatives de régénération ressemblent à ces dispositions que nous avons décrites plus haut dans les bouts périphériques des nerfs sectionnés, avec la seule différence que, dans ces derniers cas, elles échouent et deviennent stériles, tandis que dans le bout central elles forment souvent, non seulement des anses et réseaux superficiels (figure 22, *a*, *b*), mais encore des branches d'une longeur variable (fig. 22) lesquelles marchent en sens axial sous la gaine de Schwann. Il faut remarquer que ces segments axiles en voie de production de collatérales, sont placés dans le voisinage des étranglements de Ranvier et souvent offrent des tiges ou globes allongés comme ceux que nous avons décrits auparavant.

*Region dégénérée ou phériphérique.*—Au delà de la portion nécrosée par l'action directe du traumatisme, commence le segment secondairement dégéneré, lequel passe par les mêmes phases destructives que le bout périphérique d'un nerf sectionné. On y trouve donc dès le premier jour, des axons granuleux qui se fragmentent d'une manière progressive, des conglomérés graisseux, prolifération des cellules de Schwann et finalment, aprés la premiére semaine, une différentiation et innervation successive des bandes de Büngner, dans lesquelles pénètrent les projections ou branches nées du bout métamorphique ou central.

Ces phénomènes ont déjà été décrits dans un autre de nos travaux et ont été très bien etudiés dernierèment par Marinesco; nous ne répéterons donc pas les détails déjà connus. Nous insisterons seulement sur une particularité spéciale aux nerfs dégénérés après écrasement, savoir: la rapidité avec laquelle a lieu la néurotisation du bout dégénéré.

En effet, tandis que généralment dans un nerf coupé, même dans les cas où les extremités nerveuses se touchent presque, les fibrilles nouve-

lles ont besoin de 7 à 8 jours pour assaillir les gaines de Schwann du segment périphérique, la portion dégénérée d'un nerf qui n'a été qu'écrasé, laisse voir des branches de nouvelle formation le troisième ou quatrième jour. Pendant les 7 et 8 jours, les nouvelles fibres parcourent souvent vers la périphèrie plus d'un centimètre, tandis que quand les cordons ont été coupés ils ont à peine atteint l'extremité traumatisée des bandes de Büngner. La cause de cette différence est facile à comprendre. Elle consiste en ce que dans les nerfs ecrasés les gaines de Schwann ne souffrent aucune interruption. Donc les fibres de nouvelle formation poussés par leur force d'accroisement marchent sans s'égarer vers la périphérie sans qu'elles soient forcées d'attendre la différentiation des bandes de Büngner du bout périphérique et par conséquent la sécrétion de substances atractives et orientatrices.

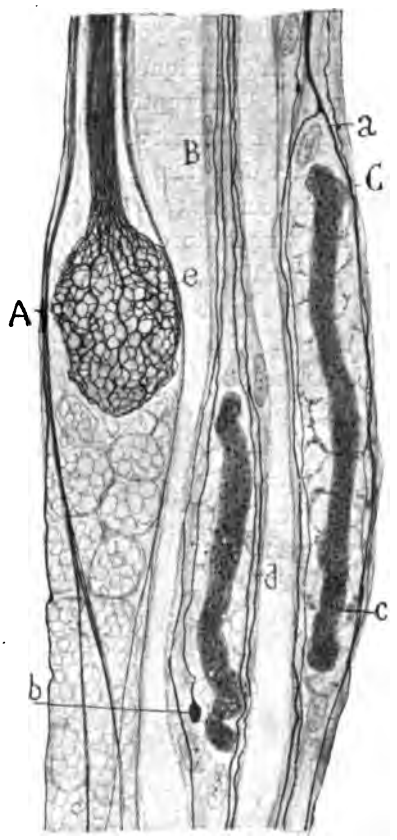


Fig. 23. — Trois fibres de la portion dégénérée d'un nerf écrasé. Lapin sacrifié 4 jours après l'opération. — A, Extremité d'un axon en voie d'accroissement; e, fibrilles superficielles néoformées; B, fibre en voie de destruction et munie de fibrilles provenant de la portion normale de l'axon. c, morceau mortifié d'un axon; a, fibrille divisée.

Pour montrer cette précocité nous présentons dans la fig. 23 trois fibres du bout périphérique ou dégénératif d'un nerf écrasé, quatre jours après la lesion. Dans A nous indiquons l'endroit où termine l'axon central, lequel offre un globe géant pourvu d'une masse incolore centrale et d'un réseau neurofibrillaire superficiel très élégant et visible. A une certaine distance, par dessus le globe terminal de l'axon, émergent des collatérales qui, en arrivant au segment dégénéré, marchent vers la périphérie pendant un trajet de plus de 3 millimètres en passant en dehors des conglomérés graisseux.

Dans la même figure, les tubes B et C appartiennent à des régions plus éloignées du traumatisme dans l'intérieur du segment dégénératif. On remarque que malgré la fragmentation et la réabsorption imparfaites du

cylindre-axe nécrosé, les fibres nouvelles y ont pénétré, en passant en dehors des grumeaux graisseux. D'ailleurs dans ces préparations les massues terminales et les boutons libres sont très nombreux (fig. 23, *a*).

En résumé, l'analyse des phénomènes régénératifs dans les nerfs écrasés, nous apprend deux choses: 1.°, que le phénomène de Perroncito est dû principalement, pour ne pas dire exclusivement, à la contusion ou compression énergique des axons dans le voisinage des plaies; et 2.°, que le manque d'interruption des bandes de Schwann accélère d'une façon extraordinaire l'innervation du segment périphérique dégénéré des nerfs.

*Influence de la température sur les phénomènes régénératifs.*—Des expériences comparatives de régénération sur le lapin d'un mois, soumis, soit à la température ordinaire en hiver (10° à 12°), soit à la température d'une étuve (35°), nous prouvent que le processus néoformatif s'accélère un peu avec la chaleur, laquelle produit, entre autres changements, une pâleur considérable de l'imprégnation neurofibrillaire. Par contre, le froid donne une grande intensité à l'imprégnation de ces éléments, les fait apparaître un peu plus gros, et a une tendence à produire dans les boutons terminaux des écorces granuleuses dépourvues de neurofibrilles. Il n'y a pas de doute que chez les animaux adultes, les massues présentent souvent des concentrations et déplacements du réseau neurofibrillaire comme l'ont prouvé nos recherches et celles de Perroncito et Marinesco; mais ce rassemblement central de la substance argentophile apparaît notablement exagéré chez les animaux morts de froid ou soumis à des basses températures pendant le processus régénératif. Dans la fig. 13 prise chez un animal d'un mois presque mourant par l'action d'une température de 10°, on voit, non seulement de nombreuses massues avec la lésion que nous venons de décrire, mais encore un grand nombre de boutons et anneaux indépendants. (F, *b*).

Ces anneaux isolés ont déjà été vus par Perroncito qui supçonne que cette ségrégation de l'axon n'est qu'apparente et est dûe a l'extrême minceur du pédicule neurofibrillaire. Néanmoins, dans certaines occasions on surprend cette indépendence, même dans des massues relativement grandes dont le pédicule, s'il existait, devrait apparaître très clairement. Nous inclinons donc à croire que le froid, ou bien d'autres conditions, produisent des véritables ségrégations du protoplasma des massues des fibres en voie d'accroissement. Du reste, ces amas isolés de matière neurofibrillaire sont incapables de vivre en s'acomodant à l'ambiance nutritif; après quelques jours ils deviennent la proie des phagocytes.

## INTERPRETATION GÉNÉRALE DES MÉTAMORPHOSES NEUROFIBRILLAIRES

La survivance relative des neurofibrilles du bout périphérique des nerfs sectionnés, les curieux phénomènes de transformation de ces filaments dans les deux segments pendant les trois premiers jours qui suivent l'opération, et finalement le grand nombre de faits de métamorphoses du reticulum cellulaire qui ont lieu sous l'action du froid, du repos, des infections, &., &. (découverts par nous, Tello, Marinesco, Nageotte, &.) posent un nouveau problème ou du moins renouvellent une question maintes fois discutée sur la structure intime du protoplasme cellulaire.

On peut ennoncer ainsi ce problème: La neurone est elle une individualité parfaite ou plutôt une pluralité d'eléments infinitésimaux? Chacune de ses parties constitutives, jouit-elle d'une vie personnelle capable de persister pendant un certain temps sans le concours des autres, ou bien, la subordination réciproque des agrégés intra-cellulaires est-elle si étroite qu'ils succombent quand on les isole de l'ensemble?

Comme on peut le voir, cela équivaut à remettre sur le tapis l'ancienne question des unités physiologiques du protoplasma, admises il y a déjà bien longtemps par Buffon, Herbert Spencer, Darwin, Béchamp, de Vries, Altmann, Näegeli, Weissmann, &.

Comme personne ne l'ignore, tous ces savants, quand bien même en desaccord sur les détails de leur théorie, coïncident sur un point: que la cellule représente une certaine unité de second ordre, une espèce de colonie symbiotique, dont les individus, appartenant peu-être à des variétés biologiques diverses, s'associent pour former le noyau et le protoplasma et jouissent des propriétés essentielles des corps vivants, savoir: irritabilité nutritive, sécrétoire, motrice et reproductrice. Quelques uns de ces savants (Altmann, Zoja, Held), admettent que ces unités physiologiques, dont nous nous occupons (*bioblastes*, *neurosomes*, &.), sont des éléments microscopiques representés par ces granulations du noyau et du protoplasma qu'on voit dans les préparations colorées par plusieurs méthodes (méthode de Altmann, de Held, &.).

D'autres auteurs, comme Herbert Spencer, Naegeli, Darwin, De Vries, Weissmann, Verworn, &., les considèrent comme des éléments ultramicroscopiques et partant invisibles par les moyens dont dispose la technique actuelle; ces unités physiologiques seraient formées par des agrégés spécifiques de molécules organiques très compliquées. Appelées par plusieurs noms, *mycèles* (Naegeli), *unités physiologiques* (H. Spencer), *gémules* (Darwin), *pangènes* (de Vries), *biofores* (Weissmann), *biogènes*

(Verworn), &., ells réprésenteraient les dernières formes qu'on puisse imaginer dotées d'une vie propre.

Nous déclarons dès à present, que les processus de transformations du réticulum que nous avons décrit plus haut, et aussi ceux qui ont été consignés dans les travaux de Tello, Marinesco, Perroncito, Nageotte, Thomas, &., s'accordent mieux avec la théorie des unités physiologiques qu' avec la doctrine cellulaire de Virchow interprétée étroitement.

En effet, les phénemènes de métamorphose du réticulum (émission de fibres de nouvelle formation dans le bout périphèrique des nerfs sectionnés, survivance des néurofibrilles dans l'intérieur du protoplasma mort et leur terminaison en massues et anneaux, position périphèrique et l'arrangement réticulaire épais de ces filaments dans les massues terminales, &.), impliquent una certaine indépendance vitale et une capacité de réaction nutritive et formative des particules qui constituent la charpente néurofibrillaire. Et comme, dans les bonnes imprégnations, les trabécules nouvellement formées de cette charpente apparaissent parfaitement homogènes, même en employant l'objectif 1'40, 2 mm. apochrom. de Zeiss, nous sommes forcés d'admettre que les petits éléments protagonistes des phénomènes que nous étudions appartiennent à l'ordre des particules ultra-microscopiques.

Néanmoins, nous nous hâtons de consigner qne l'admission de ces unités dé premier ordre dans le protoplasma nerveux, n'exclut pas les donnés essentielles de la théorie cellulaire classique. La cellule répresente l'individualité physiologique par excellence, la seule formation microscopique capable de vivre, de croître et de se reproduire sans le concours d'autres unités. Elle seule forme des êtres independants (amoebes, microbes), susceptibles de se suffire à eux-mêmes. Mais ces qualités ne sont pas le patrimoine d'un arrangement physico-chimique continu et homogène, pareil à l'ancien *plason* de Claude Bernard et de Haeckel, mais au contraire, elles résultent de l'activité harmonique de certains organes ultra-microscopiques distribués en espèces dont chacune est differenciée pour rèaliser une fonction particulière de l'élément anatomique. Néanmoins, malgrè une certaine autonomie fonctionelle, ces appareils intracellulaires vivent sous une si étroite dépendance du noyau que lorsqu'ils s'en separent, ils sont impuissants pour refaire une colonie, et ils se fanent et détruisent définitivement aussitôt qu'ils épuisent les reserves nutritives élaborées par les unités nucléaires. En un mot, la cellule est une association symbiotique de plusieures vies ultra-microscopiques; mais ces vies élémentaires se sont accommodées si étroitement à la réalisation d'un acte spécial qu'aussitôt que la collaboration des autres compagnes leur manque, elles succombent irrémediablement.

Voici comment on pourrait appliquer ces principes de la théorie des unités physiologiques à la structure du corpuscule nerveux.

La cellule nerveuse possède plusieurs genres d'unités physiologiques parmi lesquelles on pourrait distinguer dès à present les unités nucléaires qui se trouvent dans le nucléole, et les unités protoplasmiques qui siègent dans le réticulum néurofibrillaire. Ces dernières, que nous appellerons *neurobiones*, auraient une composition chimique spéciale différente de l'axoplasma et jouiraient, entre autres qualités, de la propriété d'attirer les métaux en état colloide (argent et or colloïdaux) et partant de dèvenir visibles comme des masses ou agrégés diffus dans les préparations impregnées par les méthodes de Simarro, la nôtre, celle de Lugaro, Joris et de Bielschowski.

Les neurobiones du réticulum, qui sont celles dont nous parlons, répresentent des particules ultra-microscopiques probablement sphériques, unies entre elles par une substance hyaline incolorable (1) et associées en colonies linéaires soit épaisses (filaments primaires) soit fines et pâles (trabécules secondaires). Cette association en colonies est due à une certaine attraction réciproque, grâce à laquelle, tant que les conditions d'ambiant intra-cellulaire ne changent pas, les neurobiones s'arrangent en réseau continu dans la totalité de la neurone, sans s'insérer ni dans la membrane, ni dans le protoplasma, ni dans les noyaux, et sans avoir avec les grumeaux de Nissl d'autres relations que celles de contigüité. Les altérations chimiques du neuroplasma et les oscilations de la pression osmotique qui en sont la conséquence, ainsi que le froid, l'activité fonctionnelle et d'autres nombreuses influences, provoqueraient des variations dans l'arrangement colonial des neurobiones, lesquelles, parfois fuiraient des filaments secondaires pour s'accumuler dans les filaments primaires, et d'autres fois prendraient une place dans la périphérie du protoplasma, ou finalament donneraient lieu à la formation de gros cordons par fusion de plusieurs filaments principaux (altérations produites par la rage, &.).

Dans des conditions ordinaires, les neurobiones se disposent constamment en direction parallèle à la marche des ondulations nerveuses c'est-dire, en leur opposant la moindre ressistance. Cette disposition se reconnait très clairement dans les filaments primaires ou colonies cordonales épaises, lesquelles s'orientent sous forme de lignes qui mettent en rapport les dendrites avec le soma et le soma avec l'axon. C'est par cette

(1) Jusqu'à present il est impossible de faire aucune suppossition sur la nature de cette substance hyaline dont l'existence se décèle dans quelques états pathologiques des neurones des mammifères (formation de trabécules pâles à cause de la concentration de la substance argentifère dans certains endroits) et des invertébrés (Hirudo).

raison, que les filaments primaires forment des faisceaux parallèles dans le cylindre-axe et les branches protoplasmiques.

On a considéré les neurofibrilles, et partant les colonies de neurobiones, comme étant le seul chemin conducteur des processus nerveux spécifiques, et on n'a laissé au soma que le rôle de centre nutritif. Nous croyons nonobstant, avec Schiefferdecker, Wolff, &., que ce rôle correspond au neuroplasma dont la continuité le long de la neurone est evidente. N'oublions pas que les neurofibrilles font défaut dans les épines protoplasmiques, que leur diamètre diminue d'une manière extraordinaire tout près de l'origine des axons (cellules étoilées de la couche moléculaire du cervelet, par exemple) et qu'elles s'anastomosent dans les bouts terminaux des fibres; car si la conduction n'avait lieu que dans ces filaments, dans chaque axon elle reviendrait vers sa cellule d'origine. D'après notre opinion, les neurobiones, c'est-à dire, les unités vivantes qui forment le reticulum neurofibrillaire ne sont pas conductrices des processus de décomposition où des décharges qui ont eu lieu dans l'axon, elles sont plutôt quelque chose de nécessaire au développement de l'énergie spécifique du cylindre axe, et cette chose doit s'user durant l'activité conductrice de celui-ci. Dans le neuroplasma se trouverait la réserve d'oxygène, les produits de la désasimilation des neurobiones (choline, neuroglobuline?) et autres substances inconnues encore mais chimiquement antagonistes, comme le suppose Schiefferdecker, des matières constitutives du reticulum neurofibrillaire.

Nos experiences, celles de Tello, Marinesco, &., rendent vraisemblable le fait que nous venons d'ennoncer, savoir, que les neurobiones s'usent, ou ont des pertes pendant l'activité nerveuse. En état de repos (hivernation, action des poisons paralysants, action inhibitrice du froid, &.), la masse totale de ces particules augmente, elles mêmes se rassemblent sous forme de colonies volumineuses linéaires; mais aussitôt que la cellule fonctionne avec énergie (fatigue, action de la chaleur, &.), leur masse totale diminue, leur colorabilité, qui traduit ce changement, pâlit notablement et finalement, les dites unités constituent des filaments très fins qui s'anastomosent en réseaux compliqués. D'ailleurs, outre les effets produits par l'état d'activité, il est probable aussi, comme le suppose Schieferdecker (1) que la disposition en réseaux neurofibrillaires très fins reponde à l'objet de faciliter les échanges chimiques avec le neuroplasma.

En plus des qualités spécifiques ou fonctionnelles, les neurobiones jouiraient des propiétés générales des corps vivants: nutrition (assimilation et désasmilation) mouvement et reproduction par segmentation.

(1) *Schiefferdecker:* Ueber die Neuronen und die innere Sekretion. *Sitzungsber. der Niederrhein. Gesellsch. f. Nat. und Heilk.* Bonn, 28 Okt. 1905.

L'existence de changements nutritifs se prouve, comme nous l'avons déjà indiqué, en nous rappellant que le repos et l'excès de travail, la chaleur et le froid, l'inanition et quelques poisons, les traumatismes et les processus régénératifs, changent la masse totale des neurobiones, leur colorabilité par les metaux colloidaux, et le nombre et la forme de leurs colonies. Ce processus nutritif, quoique relativement indépendant, est reglé et sous l'influence des substances chimiques élaborées par le noyau et le protoplasma somatique (réserves condensées dans les grumeaux de Nissl et le neuroplasma du corps cellulaire). Grâce à cette dépendance, la section d'un nerf, en écartant cette influence trophique, donné lieu tout d'abord à une décadence des neurobiones, qui persistent encore un certain temps en se nourrisant aux dépens de produits nucléaires et protoplasmiques dont elles disposaient, et finalement, à la mort et à la dispersion des unités vivantes. On voit que dans ces cas, il arrive le même phénomène qu'on observe dans un infusoire merotomisé: la portion pourvue d'un noyau survit et régénère le morceau détaché, tandis que la portion privée du noyau se fâne et quelque temps après elle meurt.

La destruction des neurobiones n'est donc pas instantanée ; elle peut même être précédé de processus métamorphiques et néoformatifs extraordinairement actifs, comme il arrive dans le bout périphérique d'un nerf sectioné justement dans le voisinage de la blessure ; ce paroxisme d'activité nutritive et formative semble provenir de l'excitation traumatique ou de l'influence de l'exsudat inflammatoire.

Le *mouvement* des neurobiones se laisse démontrer par les rapides déplacements et les métamorphoses des neurofibrilles dans certains états pathologiques (action des poisons, des toxines, de la rage, du froid, &.) et par les mutations faciles de l'organisation générale du reticulum sous l'action des traumatismes (création des varicosités, d'anses superficielles, de boules terminales, &.). Parmi les émigrations et métamorphoses des neurobiones, rappellons nous celles qui sont provoquées par des pressions mécaniques (nerf écrasé legèrement). A partir des premières heures après l'excitation mécanique, toutes les neurobiones des trabécules secondaires fuyent en se concentrant dans les primaires, lesquelles se séparent parfaitement les unes des autres en transformant l'axon en un faisceau de filaments indépendants. L'accumulation du neuroplasma et le déchirement de la gaine periaxile transforment souvent, comme l'a demontré Perroncito, chaque neurofibrille en une fibre nerveuse isolée capable de croître et de se ramifier comme si elle était un axon nouveau. D'ailleurs, la concentration des neurobiones dans les filaments primaires a lieu egament dans le soma neuronal, sous la provocation de certains estimulants (froid, infections, anémies, séparation du centre trophique, &.).

Finalement, la *réproduction* est un postulat inévitable de tous les phénomènes régénératifs et métamorphiques que nous venons d'étudier (ramification des neurofibrilles centrales dans les axons partiellement détruits, anses et réseaux de nouvelle formation sur la surface de l'axon irrité, émission de branches nouvelles, formation de massues et anneaux terminaux, &) et cette reproduction a lieu, comme nous l'avons dit plus haut, jusque dans les neurofibrilles séparées de leur centre trophique.

Quoiqu'il soit impossible de déterminer la forme sous laquelle cette reproduction s'effectue, néanmoins, raisonnant par analogie et étant donné la dispositions générale des colonies neurofibrillaires, on pourrait supposer que la partition a lieu transversalement à la direction des séries des neurobiones. Les neurofibrilles donc, s'accroitraient principalement en longueur par un mécanisme analogue à la formation des chainettes de microcoques ; nonobstant dans certaines occasions le plan de partition pourrait changer et devenir perpendiculaire ou oblique au plan primitif. De cette façon on expliquerait la transformation d'une neurofibrille longitudinale (phénomène celui-ci parfaitement visible dans les axons effilochés à la suite d'une contusión faible), en une fibre nouvelle ou faisceau neurofibrillaire ; et on se rend compte également de l'apparition de trabécules d'union et de réseaux compliqués dans les massues terminales et autres formes régénératives.

En général, pas toutes les neurobiones d'un même segment axonique réagissent à la fois et commencent à se diviser; très souvent les neurobiones situées à la surface du cylindre-axe initient le processus, lequel parfois se limite exclusivement à elles. Il faut aussi noter que les neurofibrilles tangentielles sont les premières qui subissent l'action des substances toxiques (rage, empoisonement par la strichnine, &.) et des violences traumatiques (nécroses superficielles de l'axon dans les cas de contusion). Cela tient non seulement à ce que les neurofibrilles tangentielles sont plus exposées, à cause de leur position, aux changements de l'ambiant nutritif et aux excitations mécaniques, mais encore à l'independance rélative des colonies neurofibrillaires de l'axon. Rappelons, pour prouver cette autonomie relative, la fréquence avec laquelle on rencontre dans les axons traumatisés, des zones superficielles détruites et le centre occupé par un filament en voie de croissance et de ramification. Cette autonomie nutritive et formative des neurobiones peut aussi se déduire de la croissance et ramification de neurofibrilles à travers l'épaisseur du segment nécrotique du cylindre-axe écrasé où souvent des anses terminales sont créés.

Il est tout naturel d'imaginer que la néoformation de neurobiones est un acte réglé por les conditions physico-chimiques de l'ambiance. Pour

qu'une neurobione commence à proliférér, il est necessaire qu'elle soit solicitée par un stimulant extérieur (chaleur, changements chimiques de l'amosphère nutritive, excitations traumatiques, &.); il pourait se faire aussi que dans le cas concret de la régénération des nerfs, aient une influence très grande sur la production des neurobiones les substances mises en liberté par les portions nécrotiques des tubes nerveux detruits et peut être la diminution de la tension superficielle du protoplasme nerveux provoquée par les échanges chimiques très actifs pendant le processus néoformatif.

En faveur de cette opinion, qui établit un rapport causal entre les variations chimiques de l'atmosfère nutritive et la multiplication des neurobiones, nous pouvons citer le phénomène de la néoformation superficielle des neurofibrilles et la production d'appendices près des étranglements des tubes nerveux; à ce point de vue a aussi une grande signification le fait que dans le phénomène de Perroncito, les neurofibrilles périphériques plus proches de l'atmosphère chimique extérieure, soient capables de générér des nouvelles branches, tandis que les faisceaux centraux de l'axon se maintiennent en repos génératif. D'après notre opinion, la gaine médullaire constitue un obstacle qui s'oppose à laisser arriver à l'axon les substances excitatrices; c'est pour cette raison que chaque fois qu'un processus néoformatif va commencer, ou bien la myéline se fragmente et se réabsorbe, ou bien les neurofibrilles se déplacent vers la périphérie pour approcher des sources chimiotactiques. Car, il est bien possible que l'effilochement des axons et l'emigration de leurs filaments sous la gaine de Schwan, représentent des phénomènes préparatoires de la néoformation, laquelle aura ou non lieu, selon l'énergie des stimulants chimiques arrivés à travers les espaces internerveux.

L'absence de la gaine de myéline explique très bien le grand pouvoir néoformatif des axons nus qui croisent la cicatrice et la rapidité avec laquelle les fibres de Remak lésées modèlent leurs boules terminales et émettent des nouvelles branches.

Quant à la nature des stimulants qui incitent à la multiplication précoce des neurobiones du bout central, nous n'en savons rien actuellement. Néanmoins on pourrait imaginer qu'ils sont formés par des substances sorties des vaisseaux (exsudat inflammatoire) ou par des substances issues des éléments morts. Ces stimulants feraiant sentir leur action principalement d'une manière directe sur les bouts terminaux des axons, mais ils pourraient agir aussi, quoique moins intensivement, sur tout le trajet des fibres nouvelles.

Les substances élaborées par le bout périphérique paraissent ne pas influer sur la multiplication des neurobiones du bout central. En effet,

cette multiplication á lieu inmédiatement après la section nerveuse quelle que soit la distance où se trouve le bout périphérique. Par contre, il est très probable, comme nous l'avons iudiqué dans un autre travail, et en ceci nous coïncidons avec Lugaro et Marinesco, que l'exode des axons à travers la cicatrice soit réglé par des substances chimiotactiques élaborées par les cellules de Schwann transformées (bandes de Büngner) du bout périphérique.

La capacité polifèrative des neurobiones ne serait pas la même dans toutes les neurones. Dans les neurones ganglionaires sensitives et motrices, cette propriété est très developpée, mais dans les corpuscules d'association des centres, elle serait très limitée, du moins chez les animaux adultes. La cause en serait due à la plus grande différentiation fonctionelle des neurones centrales et peut être aussi à l'absence de l'action tonique des cellules de Schwann.

Comme nous l'avons déjà indiqué, les neurobiones possedent une certaine polarisation que Herbert Spencer attribuait déjà á ses *unités physiologiques*, en les comparant, sous ce point de vue, aux éléments d'un cristal. Grace aux forces polaires, ces particules s'attirent réciproquement et forment des colonies d'une morfologie et extension variables. En faveur de cette propriété attractive, plaident plusieurs faits, surtout les anses et anneaux neurofibrillaires terminaux des fines branches nouvellement formées (nerfs sectionnés), et les arcades neurofibrillaires si abondantes dans la région où l'axon coupé touche le segment nécrotique. Il est inutile de dire que ces attractions subissent, à l'état pathologique, des altérations, en vertu desquelles l'architecture des colonies de neurobiones change notablement.

Il importe de noter que cette action attractive est spécifique, et qu'elle ne s'exerce qu' entre les neurobiones appartenant à la même neurone. Jamais, on ne peut surprendre dans le bout central d'un nerf coupé, des anastomoses entre neurofibriles d'origine diverse, malgré la grande quantité d'axons divers que se trouvent dans son intérieur. Ainsi que nous l'avons dit ci-dessus, quand pour une cause quelconque, les anneaux terminaux ou les boules de croissance se séparent ils sont la proie des phagocytes connectifs.

Cet homotropisme des neurobiones, qui explique la continuité du reticulum neuronal intracellulaire, semble indiquer l'existence de différences qualitatives spécifiques. En effet, quoique possédant les mêmes propriétés générales, les neurobiones de chaque neurone auraient quelque chose de spécial qui n'existérait pas dans les autres cellules nerveuses. On peut imputer à cet homotropisme le manque d'anastomoses interneuronales (les anastomoses décrites par Held et bien d'autres sont des

produits artificiels) et aussi la possibilité d'unions intra-neuronales (existence eventuelle d'anastomoses dans l'arborisation terminale d'un axon, cordons unitifs des cellules fénêtrés des ganglions, &.).

D'ailleurs, cette conception de la spécifité chimique nerveuse s'harmonise parfaitement avec les idées soutenues actuellement par la physiologie et avec les expériences sur l'electivité toxique propre à chaque foyer nerveux. Rapellons, à part les opinions autorisées de Verworn (1), les intéressantes experiences de Baglione (2) lequel a prouvé que, tandis que les cellules de la corne antérieure sont sensibles aux dérivés du bencene, celles de la corne postérieure ont une préférence pour la strichnine.

Rien de plus, pour le moment, sur l'hypothèse des unités pysiologiques spécifiques du reticulum neuronal. Nous n'avons pas besoin de déclarer que cette conception n'est rien d'autre qu'une conjecture qui a besoin d'être confirmée. La raison d'être de celle-ci, tient à la commodité avec laquelle elle explique un grand nombre de faits de la biologie intime des neurones. Il est certain, qu'à mesure que nous connaîtrons mieux la structure du réticulum et le mecanisme des processus chimiques qui ont lieu dans le protoplasma nerveux, l'hypothèse sera corrigée et améliorée ou peut être totalement transformée.

## POST SCRIPTUM

Pendant l'impression de ce travail quelques intéressantes contributions ont paru dans le but de résoudre le problème de la régénérescesce des nerfs. Parmi ces travaux, nous citerons ceux de Mott, Halliburton, et Edmond, Marinesco et Minea, Nageotte, Poscharisky et Bethe.

Les trois premiers savants (3) ont entrepris de nouvelles experiences de section des nerfs et de transplantation de segments nerveux, en se servant de préférence, pour l'analyse histologique, de la méthode de Marchi. De ces observations il résulte, que lorsque les obstacles à la réunion des bouts nerveux sont considérables, le segment distal est incapable de se régénérer et il perd définitivement son irritabilité. En répétant une expérience de Vulpian, tout récemment confirmée par Kennedi,

(1) *Verworn:* Die Vorgängen in den Elementen des Nervensystems. *Zeitschr. f. allg. Physiol*, 1906.

— Die Biogenhypothese. Jena, 1908.

(2) *Baglioni:* Physiologische Differenzierung verschiedener Mechanisme des Rueckenmarks, *Arch. f. Pysiol.*, 1900, Suppl.

(3) *W. Mott. W. D. Halliburton a. A. Edmunds:* Regeneration of Nerves: *Proceedings of the Royal Society*. B. Vol. 78-1906.

ces auteurs démontrent aussi, que lorsque les morceaux nerveux sont transplantés à une région dépourvue de nerfs qui la traversent (cavité péritonéale par exemple), d'autorégéneration de fibres nerveuses manque complètement. Enfin, la conclusion générale est favorable à la doctrine classique de Waller, His et Ranvier.

A la même conclusion a été conduit Stuart (1) dans un travail sperimental sur la section et la transplantation des nerfs.

De son côté, Marinesco a continué l'étude des phénomènes de dégénération et de régénération nerveuse dans quelques récentes brochures très intéressantes (2). En ce qui concerne les changements précoces qui ont lieu dans le bout périphérique, il signale, d'accord avec Perroncito et avec nous, l'existence des massues dans les axons séparés de leur centre trophique, ainsi que la présence de neurofibrilles hypertrophiées, souvent disposées en reseaux fort compliqués. Ces phénomènes progressifs qui siègent près de la blessure, attestent que les axons du bout périphérique ne meurent pas immédiatement après la section du nerf. Il consigne aussi le fait que les fibres de Remak offrent une résistance spéciale à la désorganisation, laquelle n'a lieu que dans les axons médullés.

Quant au mécanisme de la dégénérescence, il affirme que la destruction de l'axon et de la myéline s'opère à l'aide de ferments spéciaux produits par les cellules de Schwann. La neurolyse serait donc une véritable digestion.

Ce même savant, après avoir confirmé en principe les expériences de transplantation de Merzbacher (3), décrit dans un autre travail les changements qui se vérifient dans les axons et dans les cellules de Schwann dans les cas de homo et hétérotransplantation nerveuse. Il a également entrepris de très intéressantes expériences de greffe ganglionnaire.

Nageotte a aussi publié trois Notes fort importantes sur cette même question de la transplantation ganglionnaire. Dans un travail spécial, nous nous occuperons de ces recherches, qui ont une grande valeur au point de vue de la biologie neuronale. Nous ferons seulement remarquer que ce savant a mis en lumière deux faits très importants: *a*, que le changement de l'atmosphère nutritive (par le fait de la transplantation ganglionaire) provoque la formation de nouveaux prolongements protoplasmiques en transformant, par exemple, un corpuscule sensitif en une neu-

(1) *J. Stuart: Proceedings of the Royal Society.* Vol. 78, 1906.

(2) *Marinesco:* La nature intime des processus de dégénérescence des nerfs. *Presse medicale*, 16 Febr. 1907.

*Marinesco:* Le mécanisme de la régénérescence nerveuse. Deuxième partie. Les transplantations nerveuses. *Revue générale des sciences*, &. N.° 5, 15 Mars 1907.

(3) *Merzbacher:* Zur Biologie der Nervendegeneration. *Neurol. Centrals*, 15 Febr 1905.

rone à typé sympathique (1); *b*, que dans les mêmes conditions ont reussit à produire artificiellement des pelotons nerveux pericellulaires et periglomerulaires, qui reproduisent parfaitement les arborisations terminales de même nature trouvées à l'état normal par Dogiel et par nous dans les ganglions des mammifères.

Dans le laboratoire de Marchand, et sous la direction de ce savant, Poscharisky (2) a fait tout dernièrement des observations sur les métamorphoses régénératives et dégénératives des nerfs sectionnés, en se servant de préférence de notre méthode au nitrate d'argent reduit et de celle de Bielschowski. Il confirme un grand nombre de faits signalés par nous, Perroncito et Marinesco (formations des massues dans le bout central et périphérique, phénoméne de Perroncito et ramifications des fibres du bout central, &.), et il décrit quelques phénomènes régénératifs du bout distal qui rappellent en partie ceux que nous venons d'exposer. Mais lorsqu'il s'agit d'interpréter les faits, ce auteur se montre très hesitant sans arriver à aucune conclusion définitive. Sans nier la possibilité que les fibres de la cicatrice tirent leur origine de la croissance des axons du bout central, il semble donner une grande importance à la collaboration des cellules de Schwann (*éléments protoplasmiques* de cet auteur) de la portion saine du nerf sectionné. Il tend aussi à considérer plusieurs des phénomènes précoces de néoformation et d'accroissement observés dans les deux bouts (tels que: massues, divisions, appareil de Perroncito, &.), comme le résultat d'un processus d'agonie. Pour Poscharisky, les véritables fibres nerveuses destinées à la régénération du nerf, se créent depuis le troisième jour après la section, lors de la multiplication des cellules de Schwann. Finalement, il déclare qu'aucune des méthodes actuelles peut nous renseigner suffisamment sur la question de l'origine des fibres nerveuses néoformées de la cicatrice. Cette conclusion n'est nullement justifiée, étant donné que les travaux de Perroncito, Lugaro, Marinesco, Nageotte et les nôtres, mettent en lumière des faits décisifs en faveur de la doctrine classique de Waller et de Ranvier.

Tout dernièrement, Bethe a publié deux nouvelles brochures sur la régénérescence nerveuse. Dans la première (3), il décrit des expériences

(1) *Nageotte:* Greffe de ganglions rachidiens &., *Societe de Biol.* 19 Janvier 1907. Voyez aussi la 2ᵉ et 3ᵉ Note sur cette question communiquée à la même Société en 23 Febr. 1907 et en 9 Mars 1907, et surtout le travail d'ensemble: Recherches experimentales sur la morphologie des cellules et des fibres des ganglions rachidiens. *Revue neurogique*, XV, année n.° 8.

(2) *Poscharisky:* Ueber die histologischen Vorgaenge an den peripherischen Nerven nach Kontinuitaetstrennung. *Beitr. z. path. Anat. und allg. Path.*, Ed. 41, Heft 1, 1907.

(3) *Bethe:* Notiz ueber die Unfähigkeit motorischer Fasern mit receptorischen Fasern zu verheilen &., *Arch. f. die gesammte Physiol.* Ed. 116, 1907.

qui confirment l'impossibilité de l'union des fibres motrices et sensitives des nerfs coupés; dans la seconde il essaie de réfuter toutes les objections qui, ces dernières années, ont été faites à la théorie catenaire par Munzer, Lugaro, nous mêmes, Perroncito, Marinesco, Mott, Langley et Anderson, et bien d'autres. Des nouvelles expériences de Bethe (1) ainsi que de ses arguments et attaques contre les monogénistes—attaques très injustes et pleines de prévention envers nous—nous parlerons dans une monographie spéciale qui va apparaître dans une revue allemande. Maintenant nous nous bornerons à faire remarquer que dans son nouvelle étude sur la question, Bethe, se montre déjà moins exclusif que jusqu'ici, car il ne nie plus la capacité de régénérescence des fibres centrales ni l'arrivée des axons néoformées jusqu'au bout périphérique; il essaye seulement de prouver que la réparation définitive du bout périphérique, éxige, comme condition indispensable, le concours des cellules de Schwann de celui-ci, et que c'est dans l'intérieur de ce bout que se produiraient, par autogé nèse, les nouvelles fibres nerveuses.

Malheureusement pour cette affirmation, les récentes recherches de Tello (2) démontrent que l'autorégénération n'existe dans aucune portion du nerf périphérique, et que les axons moteurs néoformés, toujours précédés de leurs boutons terminaux, cheminent du tronc nerveux aux branches, en profitant des anciennes gaines vides du nerf dégénéré, jusqu'à leur arrivée aux fibres musculaires, où ils forment, par division et accroissement, une arborisation terminale de plus en plus compliquée.

(1) *Bethe:* Neue Versuche ueber die Regeneration des Nervenfasern. *Arch. f. die ges. Phys.* Bd. 116, 1907.

(2) *Tello:* La régénérescence des plaques motrices. *Travaux du Laboratoire de Recherches biologiques*, vol. v, n° 2, 1907. (En train d'impression).

1901

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

# TRAVAUX

DU

# LABORATOIRE DE RECHERCHES BIOLOGIQUES

## DE L'UNIVERSITÉ DE MADRID

(SUITE DE LA «REVISTA TRIMESTRAL MICROGRAFICA»)

PUBLIÉS PAR

S. RAMÓN CAJAL

*Professeur à la Faculté de Médecine de Madrid.*

TOME V

(X DE LA «REVISTA TRIMESTRAL MICROGRÁFICA»)

*Fascicule 3º=Juillet, 1907*

MADRID
IMPRIMERIE ET LIBRAIRIE DE NICOLAS MOYA
*Garcilaso, 6, y Carretas, 8.*
1907

# SOMMAIRE

## TRAVAUX ORIGINAUX

**S. R. Cajal:** Note sur la dégénérescence traumatique des fibres nerveuses du cervelet et du cerveau.

**F. Tello:** Dégénération et régénération des plaques motrices aprés la section des nerfs.

**S. R. Cajal:** L'appareil réticulaire de Golgi-Holmgren coloré par le nitrate d'argent.

**D. Sánchez:** L'appareil réticulaire de Cajal-Fusari des muscles striés.

# NOTE SUR LA DÉGÉNÉRESCENCE TRAUMATIQUE DES FIBRES NERVEUSES

## DU CERVELET ET DU CERVEAU

PAR

S. R. CAJAL

---

En attendant les données nécessaires pour traiter d'une façon détaillée la question de la dégénération et régénérescence des cellules nerveuses des organes centraux du système nerveux, nous allons consigner brièvement quelques lésions consécutives aux traumatismes, que nous avons recemment observées dans le cervelet et le cerveau des mammifères depuis le quatrième jusqu'au quatorzième jour après l'opération.

**Cervelet.** — Tous les axons interrompus placés près de la plaie nerveuse ou gravement atteints par le processus flegmasique, se terminent librement par des sphères ou des boutons comme Nageotte (1), Marinesco et Minea (2) et nous mêmes (3) l'avons reconnu dans les lésions consécutives aux blessures expérimentales de la moëlle épinière (4).

Ces boutons libres, dont la forme et le volume, sont très variables, manquent constamment, comme l'a demontré Nageotte, de capsule conjonctive; c'est là une qualité qui différencie les axons centraux de ceux qui appartiennent aux nerfs périphériques en voie de régénérescence.

Les excroissances terminales mentionnées, sont très abondantes dans le voisinage de la lésion; mais elles se trouvent aussi, quoique en petit nombre, dans les régions un peu éloignées du foyer inflammatoire et même dans des endroits qui semblent absolument indemnes. Elles siègent de préférence dans la substance blanche du cervelet; cependant elles ne manquent pas non plus dans la couche des grains, notamment dans la moitié profonde de cette dernière.

(1) *Nageotte:* Note sur la présence de masses d'accroissement dans la substance grise de la moelle épinière &, au cours de la Paralysie générale et du Tabes. *Société de Biol.*, 12 Mai 1906.

(2) *Marinesco et Minea:* Note sur la régénérescence de la moelle chez l'homme. *Société de Biol.* Seance 16 Juin 1906.

(3) *Cajal:* Notas preventivas sobre la degeneración y regeneración de las vias nerviosas centrales. *Trab. del Lab.*, t. IV, 1906.

C'est surtout à l'égard des boules terminales qui siègent dans cette région du cervelet que nous allons exposer quelques observations.

Ces boutons terminaux sont de deux classes: les uns appartiennent à l'axon de Purkinje; les autres, plus nombreux, semblent se continuer avec les fibres afférentes de la substance blanche.

*Axons de Purkinje.* — Comme nous le montrons dans la fig. 1, B, les cellules de Purkinje de la région inflammatoire offrent souvent un appendice descendant, court, parfois un peu incliné, lequel après un trajet variable devient successivement plus gros et se termine par une massue ovoïde ou globuleuse tout à fait lisse qui se trouve placée ordinairement dans le tiers externe de la couche des grains. Il va sans dire, que ce prolongement descendant n'est rien d'autre que le cylindre-axe de la cellule de Purkinje, lequel s'est retracté vers le corps neuronal, tout en conservant encore, comme on peut le voir dans la fig. 1, B, ses rapports avec le pinceau descendant des corbeilles. Quelquefois on observe dans l'epaisseur de la massue des vacuoles et un réseau grosièrement réticulé.

Il est à remarquer que les neurones de Purkinje munies de cette curieuse lésion ne montrent aucune altération appréciable dans leur corps et dans leurs dendrites. Ainsi le reticulum neurofibrillaire est très perceptible car il n'a pas perdu son electivité pour le dépôt argentique. Seulement, dans quelques cas, le soma nous a paru un peu allongé en sens vertical et relativement pauvre en neuroplasma.

Il est digne aussi d'attirer notre attention le fait que les axons mentionnés rétractés et terminés par des boules, habitent parfois des territoires assez écartés du point lésé et qu'ils soient mélangés avec des corpuscules de Pukinje dont le prolongement cylindre-axile se conserve parfaitement normal.

D'ailleurs, autour des cellules qui portent des axons rétractés on aperçoit très bien les arborisations terminales des corbeilles; elles apparaissent un peu plus minces, longues et flexueuses que dans les neurones normales. Quelques unes de ces branches nerveuses arrivent jusqu'au niveau de la massue terminale (fig. 1, A).

Dans le voisinage de la lésion, c'est-à-dire, dans la région ou le processus inflamatoire ou la contusion mêmes ont detruit ou gravement compromis la structure des cellules, les boutons terminaux que nous venons de décrire n'existent plus. Dans ces territoires gonflés par l'exsudat, le protoplasma des neurones de Purkinje, trois ou quatre jours après l'opération, offre un aspect granuleux sans réseau neurofibrillaire. L'axon ainsi transformé en une ligne granuleuse, manque completément de massue terminale. Ce fait négatif semble prouver que la formation du bouton est le résultat d'une réaction du protoplasma vivant et que partant

ce processus n'aurait pas lieu dans les éléments qui ont été gravement atteints par l'agent traumatique.

*Axons à boules venant de la substance blanche.* — La moitié profonde de la zone des grains située dans les environs de la lésion présente aussi des fibres ascendantes qui se terminent, à des niveaux différents,

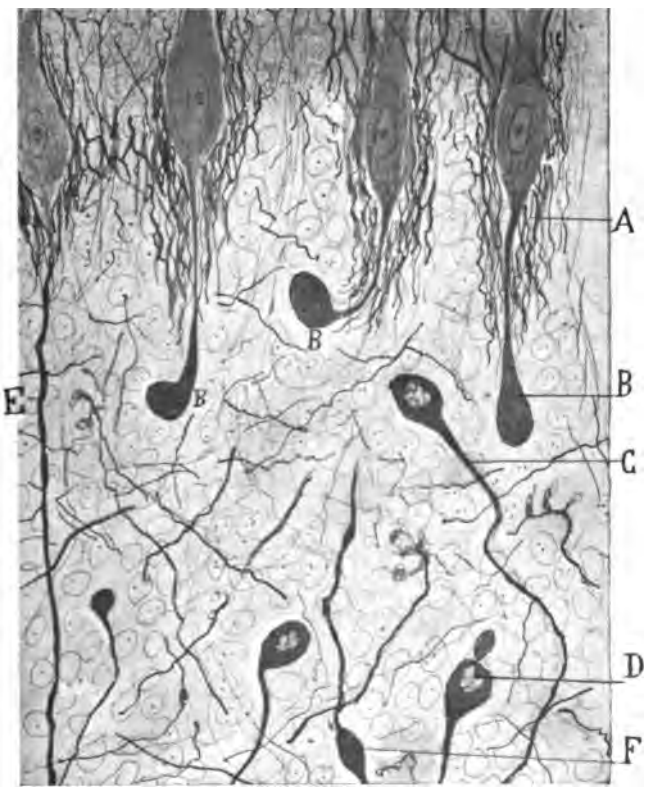


**Fig. 1.** — Coupe d'une lamelle cérébelleuse du lapin adulte. Examen 8 jours après la lésion. A, corbeilles de Purkinje; B, boules de retraction de l'axon des cellules de Purkinje; D, boules avec vacuoles intérieures; E, axon sain.

par des boules de forme et volume très variés. Il n'est pas rare de rencontrer à l'intérieur de ces massues tantôt des reticulums à larges mailles tantôt des véritables vacuoles centrales (fig. 1, D). En poursuivant vers la substance blanche les axons porteurs des excroissances décrites, on remarque qu'ils sont assez robustes et très peu variqueux ; et après un parcours plus ou moins compliqué ils se perdent parmi les innombrables conducteurs qui forment la portion centrale des lamelles cérébelleuses. C'est à cause de cette complication qu'il est impossible de déterminer

l'origine et par consequent la nature de ces conducteurs afférents; nous ignorons, donc, s'il s'agit là de conducteurs afférents dont le bout se serait transformé et retracté, ou si ces axons à boules réprésentent plutôt la portion periphérique isolée des prolongements nerveux de Purkinje.

Enfin, la substance blanche placée près de la lésion contient aussi un grand nombre de boules terminales; ce sont des boutons ordinairement gros qui se colorent en jaune, brun ou rouge et qui se continuent avec des fibres variqueuses. Ils ne semblent pas appartenir à des conducteurs provenant de l'écorce cérébelleuse voisine.

Il y a des endroits où se trouvent des véritables nids ou des amas de boules terminales, lesquelles présentent parfois un aspect pâle, granuleux, pareil à celui des axons en voie de dégénération. Naturellement dans ces preparations, il faut renoncer à la détermination de l'origine de tous ces conducteurs mutilés ; néanmoins, il nous semble vraisemblable qu'ils appartiennent à des axons afférents ou éxogènes, lequels furent interrompus durant leur trajet par la substance blanche. Les bouts qui portent les boules correspondraient aussi à l'extrémité centrale de chaque fibre sectionnée.

De ces observations encore peu nombreuses il se dégage un fait d'une certaine importance, savoir, que lorsqu'on sectionne les cylindres-axes des cellules de Purkinje au niveau de la substance blanche, c'est-à-dire, loin du corps neuronal, les deux bouts de l'axon se comportent très différemment ; le bout périphérique devient variqueux et granuleux, dégénérant progressivement comme d'ordinaire ; le bout central, au contraire, se rétracte vers la cellule d'origine et à une grande distance de la lésion se forme une boule terminale que nous appelons *boule de retraction.* Ce racourcissement ne porte probablement pas sur la totalité du segment central, mais sur une aire limitée; à notre avis la portion axonique intermediaire entre la boule de retraction et la blessure s'interromp et dégénère sur place à peu près comme le bout périphérique.

Il n'est pais aisé de résoudre maintenant si se curieux proces de rétraction du bout central représente un acte purement dégénératif qui conduirait à l'atrophie du corpuscule de Purkinje, ou si au contraire il signifie un phénomène préparatoire de régénérescence de la portion périphérique de l'axon. La confirmation de cette dernière hypothèse, qui de prime abord paraît la plus plausible, exige l'examen de cervelets dont la lésion soit d'une date bien antérieure, puisque jusqu'ici nous n'avons étudié que des cervelets récemment opérés (3 à 5 jours après le traumatisme) et nous ne sommes partant pas en mesure de trancher la question.

**Cerveau.**—L'examen des plaies cérébrales du lapin adulte étudiées 10

à 14 jours après l'opération nous a permis d'observer dans la substance blanche de l'écorce des faits analogues à ceux que nous avons décrit à propos du cervelet, par exemple: la présence, dans le voisinage du foyer inflammatoire, d'un grand nombre de boules terminales qui se continuent avec les fibres afférentes de la substance blanche. Quelques unes de ces boules d'une grandeur relativement considérable se trouvent en voie de dégénérescence, comme le prouve la présence d'une forte écorce, pâle et

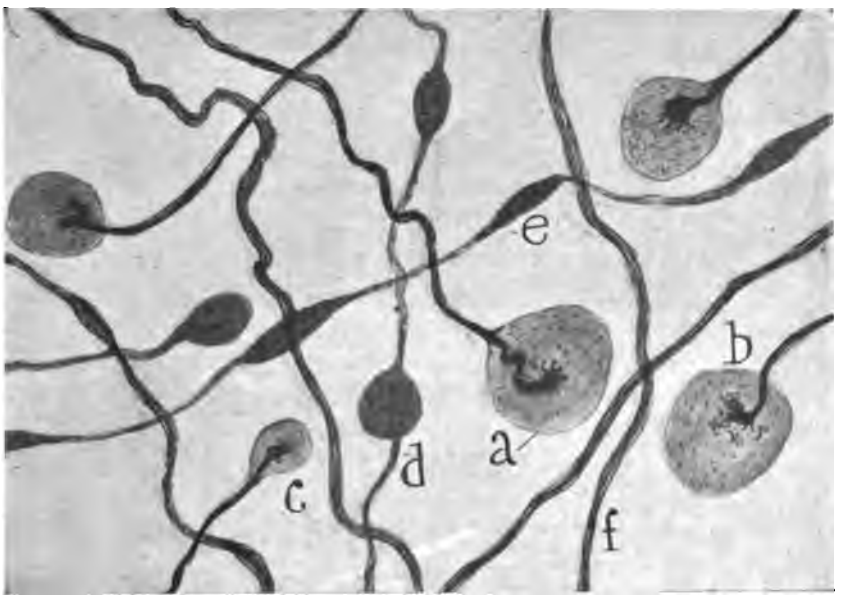


Fig. 2. — Diverses fibres s'observant près de la lésion. Cerveau du lapin adulte. — *a*, *b*, fibres se terminant par des sphères en voie de dégénération; *d*, fibres à chapelet; *e*, fibres avec renflements fusiformes; *f*, fibres normales.

granuleuse et d'un petit centre neurofibrillaire granuleux et en continuation avec le pédicule axile (fig. 2, *a*, *b*).

Ajoutons encore qu'on y rencontre un grand nombre d'axons en chapelet, c'est-à-dire, pourvus d'épaisisements granuleux et fusiformes et d'étranglements intercalaires pâles. De tels cylyndres-axes identiques à ceux que l'on trouve dans le nerf optique quelques jours après l'extirpation du globe oculaire sont probablement des conducteurs séparés de leur centre trophique.

Ni chez le chat, ni chez le lapin adultes, nous n'avons pu trouver de signes évidents de régénération. Seulement, dans quelques coupes nous avons surpris dans le tissu connectif embryonnaire pénétrant dans la plaie, quelques fibres nerveuses fines, ramifiées et pourvues de grumeaux

terminaux. Vraisemblablement ces conducteurs ramifiés et régénérés souvent perdus dans l'exsudat, représentent des fibres sensitives des méninges.

Quant aux pyramides placées aux bords de la plaie cérébrale, elles prennent un aspect granuleux et présentent des signes evidents de dégénération. Néanmoins, il importe de signaler que tout à côte de la perte de substance cérébrale on aperçoit un grand nombre d'axons et de pyramides qui, du moins en apparence, ont l'air parfaitement normal.

**Phénoménes dégénératifs dans l'écorce cérébrale des jeunes animaux.**— Etant donnée la difficulté de poursuivre suffisamment les cylindres-axes lésionés du cerveau et du cervelet adultes, à cause de la richesse et de la complication du plexus nerveux de la substance grise, nous avons récemment fait des experiences de dégénération traumatique chez le chien âgé d'une semaine. Chez les jeuns mammifères, l'écorce cérébrale imprégnée par le nitrate d'argent, ne présente colorés que certaines axons des pyramides géantes et quelques fibres afférentes; les autres fibres encore inmatures n'attirent pas le depôt d'argent colloïdal. Quant à l'opération, elle a consisté tout simplement en couper à travers le crâne, au moyen d'un scalpel long et bien tranchant, des territoires différents du cerveau. D'ordinaire les animaux ont été sacrifiés 8 jours après la lésion. L'examen macroscopique a montré toujours, dans l'endroit de la lésion, une interruption du tissu nerveux et des cavités pleines d'un liquide clair.

Les sections perpendiculaires aux circunvolutions, dans lesquelles l'instrument tranchant avait passé en direction concentrique ou parallèle à la surface du cerveau, sont particuliérement démonstratives. Ce sont ces coupes que nous avons étudié de preférence.

Dans la fig. 3 demischématique, nous montrons une de ces coupes. La lésion siégeait dans la substance blanche, immédiatement au dessous de la couche des corpuscules polymorphes. Remarquons que chaque axon provenant des pyramides géantes offre trois régions ou segments successifs. 1, Segment vivant ou indifférent; 2, segment monoliforme, y 3, le segment fragmenté ou décomposé en boules indépendantes.

*Segment indifférent.*—Cette portion de l'axon se montre complètement normale, et sa longeur varie naturellement avec la distance de la lésion. Ainsi qui l'on voyait dans la preparation reproduite dans la fig. 1, B, lorsque l'interrumption des axons se fait dans la substance blanche voisine, la dite portion saine est très étendue, comprenant au moins toute la région des collátérales initiales. Rien n'indique la grave mutilation subie par ces prolongements cylindraxiles; la neurone même d'origine ne présente aucune modification de structure appréciable; les dendrites affectent une disposition regulière, et les collatérales nerveuses, très visibles

dans les jeunes animaux, attirent vivement le dépôt argentique et montrent nettement leurs divisions. Cependant, dans quelques cas (fig. 4, *i*) nous avons trouvé dans ce segment des petites vacuoles longitudinales avec éffilochement des néurofibrilles, rappelant un peu le phénomène de Perroncito des nerfs sectionnés.

*Segment monoliforme.*—Parfois cette portion de l'axon est très courte n'étant répresentée que par deux sphères reliées par un cordon mince et pâle; souvent elle se compose de trois ou d'un plus grand nombre de renflements sphéroïdaux ou fusiformes attachés en série par des fils de plus en plus délicats; le dernier renflement, d'ordinaire plus petit que les précédents, offre une couleur plus pâle, représentant le bouton terminal des fibres nerveuses en train de régénération. Il n'est pas très rare de trouver des cylindres-axes depourvus de segment monoliforme et se terminant tout simplement au moyen d'un bouton sphèroïdal olivaire ou fusiforme, souvent plus faiblement coloré que la fibre nerveuse (fig. 3, *a*). Enfin, dans quelques cas, du bouton terminal émane encore un filament extrêmement pâle et délicat dont la termination est impossible de préciser; ce fil mince (*d*), en voie de réabsortion, nous révèle très probablement le mécanisme en vertu duquel se produisent les fragmentations des axons. Toutes ces dispositions et autres encore sont réproduites dans la fig. 3.

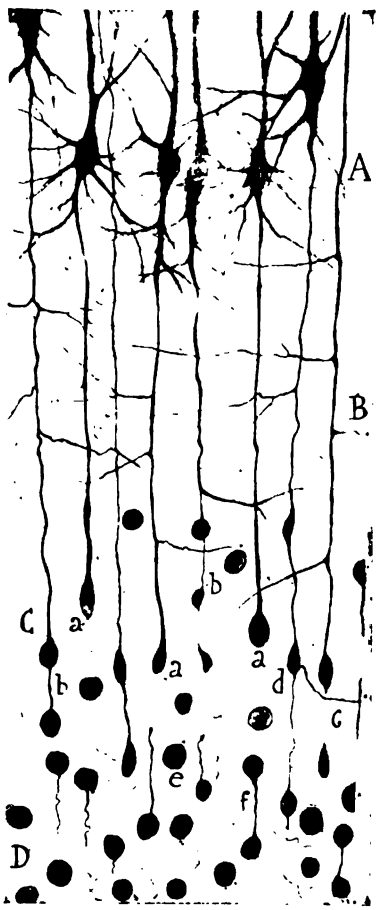


Fig. 3.—Coupe de l'écorce cérébrale du chien âgé de 15 jours. L'animal fut sacrifié 9 jours après l'operation: A, couche des pyramides géantes; B, portion saine des axones; C, segment monoliforme de ces derniers; D, boules isolées.

*Segment fragmenté.*— Entre le dernier renflement des cylindres-axes coupés et la région de la blessure on remarque une vaste étendue de substance grise parsemée de sphères libres et fortement colorées en rouge brun. Quelque fois ces boules sont réunies par paires au moyen d'un pont fibrillaire mince ou gros. Il est

impossible de déterminer avec une sureté absolue l'origine de ces globes libres; mais en remarquant la direction des debris de filaments que les relient parfois en forme de chapelet, ainsi que les dimensions de ces sphères, très semblables à celles qui se trouvent dans le segment monoliforme décrit ci-dessus, nous pouvons supposer que les dits globes réprésentent une portion morcellée et en voie de destruction des cylindre-axes des grandes pyramides superposées.

D'ailleurs, ces sphères présentent un grand nombre de dispositions. D'ordinaire, surtout dans le voisinage de la blessure, elles apparaissent absolument libres, se colorant intensivement par l'argent, et montrant tantôt une masse uniformement homogène, tantôt des vacuolisations intérieures, tantôt, ainsi que nous l'avons observé dans le cerveau adulte, une couche centrale foncée, entourée d'une zône phériphérique très pâle et finement granuleuse. (fig. 4, *g*) Quant aux neurofibrilles elles ne sont pas visibles; on dirait qu'elles se sont fondues en une masse homogène et continue. Parfois on rencontre des sphères volumineuses offrant un noyau concentrique intimement appliqué à la substance argentophile (fig. 4, *h*). Peut être, il s'agit d'un corpuscule neuroglique disposé autour du globe en forme de capsule.

A mesure que l'on s'approche du territoire sain, on observe d'autres dispositions. Une des plus frequentes est celle en forme de double boule reliée au moyen d'un pont fibrillaire. D'autresfois, on trouve des longs filaments interrorupus qui se terminent dans la substance grise, et même dans la région du segment monoliforme, au moyen d'une boule volumineuse et libre. Enfin on recontre aussi des chapelets composés par trois ou un plus grand nombre de renflements. Toutes ces formes réprésentent, à mon avis, des phases destructives des fibres dégénérées; le processus nécrobiotique, qui s'initie par la dislocation du contenu de l'axon, aboutirait à la création de sphères libres, lesquelles pourraient bien devenir ultérieurement ces corps amilacés dont l'origine et le mode de production ont ête récemment étudiés, par Catola y Achucarro (1).

Outre les boules appartenant aux axons des pyramides géantes, on trouve dans la substance blanche voisine de la blessure un grand nombre de fibres fines et à moyenne grandeur, pas trop altérées et dont le trajet apparait souvent flexueux et même helicoïdal. Ces axons très peu modifiés s'observent jusque dans les bords de la perte de substance, directement baignés dans le liquide quistique; ils ont la particularité de ne pas présenter de boules terminales. Nous ignorons l'origine de ces conducteurs relativement indemnes, quoique nous nous inclinons à les

(1) *Catola y Achucarro:* Ueber die Ensteehung der Amyloid Körperchen im Centralsystems. *Vichows, Archiv.* Bd. CLXXXIV, 1896.

considérer comme des fines fibres de projection ou d'association qui n'auraient pas encore été atteintes par le processus degeneratif.

Un point que nous avons étudié avec soin, étant donnée sa grande importance physiologique, c'est la présence de phénomènes régénératifs dans le bout central des axons. Chez les mammifères adultes on ne peut

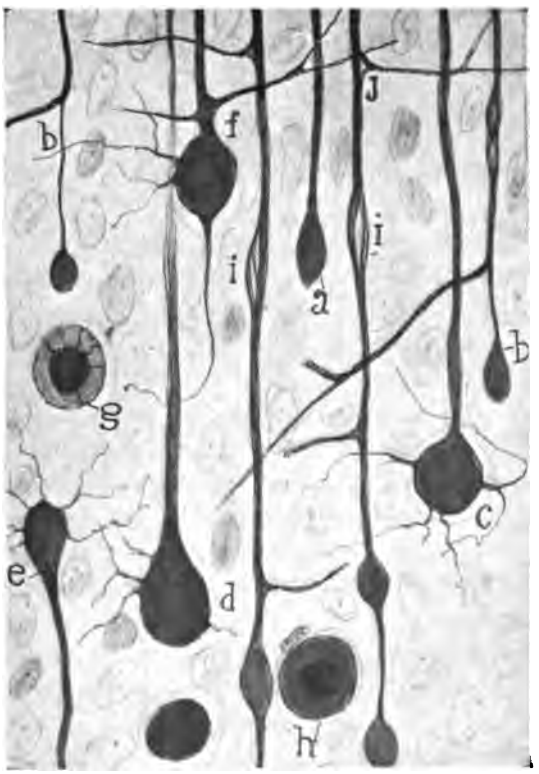


**Fig. 4.** — Details de la région des portions monoliformes des axones des pyramydes géantes; *a*, *b*, bouton de retraction des cylindres axes de ces cellules; *e*, massue d'une fibre centripète; *d*, *c*, *f*, boules terminales en voie de bourgeonement; *b*, fibres dont la collatérale dernière semblait hypertrophique; *i*, éffilochement des axons; *h*, *g*, sphères isolées.

surprendre ni dans le cerveau ni dans le cervelet, du moins dans les premières semaines après la blessure, des processus bien apréciables de bourgeonnement; néanmoins puisque des actes néoformatifs ont positivement lieu dans la moélle épinière des jeunes animaux, ainsi que les observations de Nageotte, Lugaro, Marinesco, Bikeles et les notres l'ont de montré, on pourrait s'attendre à surprendre aussi quelque phénomène régénératif dans le cerveau des jeunes animaux (1). A force d'en chercher

j'en ai trouvé d'indubitables, quoique se bornant à un court nombre de fibres nerveuses.

Nous montrons dans la fig. 4, *c*, *d*, *b*, deux variétés de phénomènes régénératifs, qui l'on pourrait distinguer en *terminaux* et *collatéraux*.

Celui portant sur le bout central des axons interrumpus s'observe dans la sphère terminale du segment monoliforme. Très rarement on le trouve dans les sphères de trajet ou dans celles faissant suite à une fibre centripète. Il s'agit de deux, trois ou d'un plus grand nombre de branches fines, pâles et divergentes, lesquelles partant du contour du globe terminal se divisent souvent et se perdent dans le plexus voisin, très délicat et à peine visible, de la substance grise (*c*). La pâleur de la coloration qui s'exagére encore après les premières divisions, empêche, d'ordinaire, la persécution de ces appendices, qui dans certains cas nous ont paru se terminer librement. D'ailleurs la minceur et la pluralité de ces prolongements, qui naissent tous dans un endroit limité de la sphère, permettent de bien différencier ces fibres néoformées des collatérales préexistantes de l'axon.

Quant aux branches régénératives partant du cours de l'axon, elles émanent du voisinage du globe terminal (fig. 4, *b*), se comportant entiérèment à la façon d'une robuste collatérale. En effet, après un trajet oblique et souvent descendant, elles se ramifient, se terminant d'une manière inconnue. A notre avis ces branches ne seraient pas complétement néoformées; elles réprésentéraient, tout simplement, la dernière collatérale préexistante de l'axon de projection, laquelle étant le siège d'une hypertrophie compensatrice pourrait peut-être restaurer avec le temps la portion mortifiée de l'axon. Ce qui parle en faveur de cette hypothèse est le diamètre considérable de la dite fibre (superieur à celui des autres collatérales) et le fait de sa naissance en dessus de la boule finale. Du reste, ce point, qui est très intéressant sous l'aspect physiologique, exige encore de nouvelles recherches. Nons pensons en entreprendre bientôt en sacrifiant les animaux operés quelques mois après la lésion, afin de voir positivement si ces collatérales hypertrophiées changent de direction et deviennent capables de rétablir définitivement la voie nerveuse interrompue. Terminons cet compte rendu par quelques conclussions.

1. La dégénération traumatique des axons de projection du cerveau et du cervelet, quand l'interruption siège à distance, c'est-à-dire dans la substance blanche, ne se limite seulement au voisinage de la blessure, mais au contraire elle se prolonge souvent sur une grande étendue du tissu nerveux sain ou presque sain. Par consequent, il y a dans les voies nerveuses centrales lésées, comme dans les nerfs périphériques interrom-

(1) Chez le cervelet du chat et du chien de quelques jours nous n'avons pas réussi à déceler des actes régénératifs bien évidents.

pus: la *dégénération trophique* portant sur le segment périphérique ou portion isolée du cylindre-axe; la *dégénération traumatique* siégeant sur une portion parfois considérable du bout central; et en fin, le *morceau sain* du segment central, susceptible de présenter dans certains cas, chez les jeunes animaux, des phénomènes régéneratifs.

2. Le segment du bout central atteint de dégénérescence traumatique s'isole rapidement de la portion saine de l'axon, laquelle se rétracte plus ou moins vers la cellule d'origine, se terminant par une boule spéciale (boule de rétraction). Dans les axons des pyramides géantes du cerveau des jeunes animaux cette rétraction ne semble pas dépasser d'ordinaire le niveau de la dernière branche collatérale; néanmoins dans les cellules de Purkinje elle peut aller au délà, s'approchant beaucoup du corps neuronal.

3. Le mécanisme morphologique de la dégénération du bout périphérique et du bout central (portion malade) consiste, d'abord, dans la transformation de l'axon en chapelet de sphères solides placées de distance en distance. Ensuite, et grace à l'amincissement croisant et à la réabsortion des ponts communicants, ces chapelets se transforment progrésivement en sphères isolées. Un tel processus destructif, se developpe dans un temps qui varie dans les différentes voies nerveuses; en tout cas il semble aller plus vite dans le bout central atteint de dégénération traumatique, que dans le bout périphérique subissant seulement la dégénérescence trophique.

4. Nous ignorons le sort ultérieur de la boule de rétraction du bout central des axons interrompus. Néanmoins chez les jeunes animaux le *globe de rétraction*, peut devenir, du moins dans certains cas, un *bouton d'accroissement* comparable à celui du bout central des nerfs périphériques sectionnés.

5. Outre les fibres nerveuses grosses pourvues d'un *bouton de rétraction* il existe aussi, dans les bords des blessures de la substance grise, un grand nombre de conducteurs interrompus, minces ou à moyenne grosseur, qui ne produissent pas dans leurs bouts central ou périphérique de massue terminale. Ils manquent aussi de varicosités de trajet. Quelquesfois, leur extrême proximal pénétrant dans la blessure, offre un petit crochet libre à peine dilaté Nous avons constaté la présence de ces axons indemnes non seulement chez le chien jeune, mais dans le cerveau du lapin âgé d'un mois, 20 à 30 jours après la section de la substance blanche. Cela semble prouver que chez les jeunes mammiféres les fins axons (ordinairement depourvus de gaine médullaire) resistent bien plus aux proccessus dégénératifs que les cylindres-axes robustes et myélinisés.

# DÉGÉNÉRATION ET RÉGÉNÉRATION DES PLAQUES MOTRICES

## APRÉS LA SECTION DES NERFS

PAR

F. TELLO

Assistant au Laboratoire d'Histologie a la Faculté de Médecine de Madrid.

---

Malgré le grand nombre de travaux parus ces dernières années sur la régénérescence des cordons nerveux il y a un point, celui de la régénération des plaques motrices, qui a été un peu negligé en dépit de sa grande importance pour la connaissance du mécanisme de la néoformation des nerfs périphériques. A notre avis cet oubli relatif, s'explique en se rapellant l'inconstance et la difficulté des méthodes employées pour la coloration des terminaisons nerveuses motrices, et étant donnée la necessité d'utiliser pour l'exploration des petits morceaux de tissu musculaire, dont les altérations atrophiques amenées par la paralysie, rendent souvent très laborieuses la reconnaissance des plaques et la poursuite des dernières ramificatións nerveuses.

Malgré cela, Cipollone (1) a pu faire un travail fort interessant et très complet, dans lequel il étudie les altérations consecutives à la section et à la compressión des nerfs, en se servant des méthodes classiques, principalement de celle de l'or, utilisée aussi par Galeotti et Levi, dont les principales conclusions nous analiserons plus tard.

Après la découverte de nombreux procedés pour l'impregnation des neurofibilles et, surtout, après l'application de la méthode au nitrate d'argent à l'étude des terminaisons motrices faite par notre maître (2), et par nous mêmes (3), et à l'étude des terminaisons sensitives normales par Dogiel (4), et nous mêmes (5), il semblait très interessant de completer

(1) *L. T. Cipollone*: Richerche sull'anatomia normale et patologica delle terminazioni nervosi nei muscoli striati. *Suplemento agli Annali di medicina navale*, 1897.

(2) *S. R. Cajal*: Un sencillo método de coloración selectiva del retículo protoplásmico, etc. *Trab. del Laboratorio de investigaciones biológicas*, t. II, 1903.

— Contribución al estudio de las placas motrices. *Ibidem*, t. III, 1904.

(3) *F. Tello*: Terminaciones en los músculos estriados. *Ibidem*, t. IV, 1905.

(4) *Dogiel*: Ueber die Nervenendigungen in den Grandry'schen und Herbst-schen Körperchen in Zusammenhange mit der Frage der Neuronentheorie. *Anat. Anz.*, Bd. 25, 1904.

(5) *F. Tello*: Terminaciones sensitivas en los pelos y otros órganos. *Trab. del Lab. de inves. biol.*, t. IV, 1905.

ces données par une analyse des modifications regresives et progresives que subissent les neurofibrilles dans leurs terminaisons après la lésion des nerfs. Une pareille étude était aussi necessaire au point de vue de la question de la régénérescence des nerfs, si controversée ces derniers temps, afin de voir si les faits essentiels de la production des axons après la section tout recemment signalés par Cajal, Perroncito, Marinesco, Krassin, Mott et Halliburton, Lugaro, &., s'observent dans les petits nerfs périphériques et leurs dernières terminaisons aussi bien que dans les cordons nerveux volumineux.

C'est le travail que nous avons entrepris sous l'inspiration de notre maître le prof. Cajal. Etant donné le temps excessif que ces experiences demandent, nos recherches ne sont pas encore terminées. Cependant ayant été conduits à des résultats de quelque interêt, on nous permetra d'en donner ici un resumé avec quelques dessins demonstratifs copiés de nos meilleures preparations.

Les animaux que nous avons employé pour nos expériences ont été le lapin, le lézard et la grenouille, chez lesquels nous avons de preférence, sectionné le nerf sciatique. Pour l'étude des terminaisons motrices, nous avons choisi la partie inférieure de la cuisse (où le sciatique, chez le lapin et chez la grenouille est representé par un seul tronc nerveux et chez le lézard par trois faibles branches). Le muscle examiné a toujours été le gastronémien, coupé en entier chez le lézard et la grenouille, tandis que chez le lapin nous avons pris son ventre profond correspondant au soléaire de l'homme.

Pour la coloration des terminaisons nerveuses nous avons employé la méthode de Cajal avec fixation préalable à l'alcool (50 cent. cúb.) avec 2 ou 3 gouttes d'amoniaque; nitrate d'argent (1'5 par 100) pendant cinq jours à l'étuve, et reduction par l'acide pyrogallique et la formaline.

La faible coloration qu'on observe parfois dans les noyaux, surtout dans les preparations parfaitement réussies au point de vue du depôt argentique, est renforcée à l'aide des agents colorants du noyau tels que la thyonine et la safranine. On obtient ainsi des preparations très belles et demonstratives.

## I.—Dégénération des plaques motrices et petits nerfs musculaires

Afin de nous rendre compte des différences qui séparent les plaques motrices normales appartenant à chaque espece d'animal, nous avons commencé par un examen préalable, à l'aide de la méthode au nitrate

d'argent, des divers types de terminaisons motrices décrites par les auteurs, chez la grenouille, le lézard et le lapin.

Lapin.— Les plaques motrices du gastronémien appartiennent généralement au deuxième type décrit dans notre travail ci-dessus nommé, c'est-à-dire, à la variété qui ne presente que des rares varicosités; il arrive de même dans les autres muscles de la jambe (bien entendu que nous ne parlons que de la dispositions des branches teintes par l'azotate d'argent). Cet aspect se modifie notablement après la section du nerf, à partir de quelques heures après l'opération jusqu'à la disparition complète de la substance argentophile, qui a lieu trois jours plus tard.

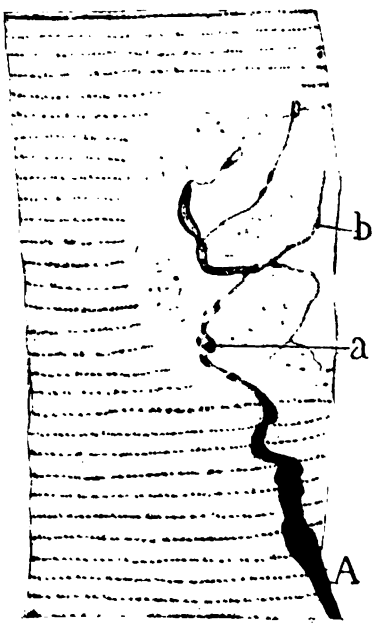

Fig. 1. — Plaque musculaire 9 heures après la section du sciatique. — *a*, amas de matière argentophile; *b*, branches très fines.

Il faut tout d'abord faire remarquer que la rapidité de la dégénération n'est pâs la même, non seulement dans les fibres motrices et sensitives, mais encore dans le nerf lui même, car nous apercevrons constamment, dans les petits nerfs musculaires, des fibres qui, à un moment donné, offrent des phases différentes de dégénération.

Neuf heures après la section, les plaques motrices présentent un aspect très caractéristique. Leurs noyaux et le reste de la plaque n'offrent aucune modification, l'arborisation nerveuse, par contre, a perdu toutes ses varicosités, et elle apparait formée par des branches très longues et très fines. Certaines plaques, où cet etat n'est pas encore completement developpé, montrent quelques branches d'une certaine épaisseur (fig. 1) mais dans la plupart, les branches sont très minces et parfois d'une finesse si grande qu'il es très difficile de suivre toute la ramification. La substance argentophile est repartie d'une façon inégale; l'arborisation, impregnée généralement d'une teinte café pâle, présente dans quelques points des amas de cette substance, laquelle offre une nuance plus foncée (fig. 1, *a*), presque noire; ces grumeaux obscurs apparaissent d'une volume inégal et sont disposés d'une manière désordonnée; il sont pourtant plus nombreux dans les points de division des neurofibrilles.

Dans le fond uniformément coloré on entrevoit, à certains endroits, des neurofibrilles.

A ce moment, on ne trouve pas encore des modifications dans les troncs nerveux musculaires plus grands, sauf toutefois des legères irregularités de l'épaisseur de l'axon; dans les petits nerfs, la substance argentophile s'est rassemblée en fuseaux et cette altération devient de plus en plus visible jusqu'à 24 heures après la lésion où elle atteint son maximum; elle apparait ausssi plus manifeste au fur et à mesure que nous approchons de la plaque motrice; et au point où la gaine de Schwann se termine, on

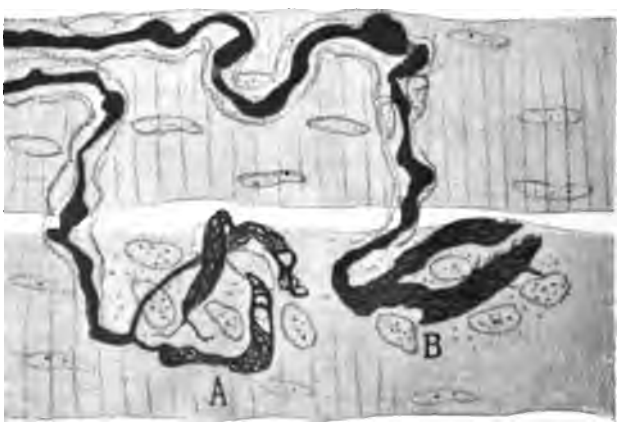


Fig. 2. — A, Plaque motrice avec hypertrophie des branches et des neurofibrilles. — B, Plaque motrice appartenant à une fibre musculaire supérieure, dont la substance plasmatique commence à se colorer trés vivement.

observe un renflement, au-délà duquel, et avant de former la ramification de la plaque, la fibre nerveuse s'amincit considérablement; en ceci nous voyons une exagération de la disposition normale.

A la fin du premier jour, les troubles dégénératifs ont parcouru un long chemin et on observe des grandes différences entre les tubes nerveux et aussi entre leurs terminaisons correspondantes.

Dix-huit à vingt-quatre heures après la lésion, non seulement les ramifications de toutes les plaques ont repris leur volume normal, mais encore elles l'ont dépassé de beaucoup; en outre, nous les trouvons reduites à deux ou trois, quelquefois davantage, branches épaisses, plus régulières que les branches normales et presentant des degrés différents de destruction. Sous ce dernier point de vue nous diviserons les plaques en quatre variétés morphologiques. Notons qu'entre ces modalités on rencontre des formes de transition.

Dans la première variété, nous comprenons les plaques caracteriseés

par l'hypertrophie des branches et des neurofibrilles, et par le manque de coloration de la substance plasmatique interfibrillaire (fig. 2, A); les plaques du second groupe présentent une hypertrophie encore plus accentuée des branches nerveuses, les neurofibrilles apparaissant de plus en plus granuleuses, tandis que la substance plasmatique commence à se colorer (fig. 2, B); les neurofibrilles de la troisième variété ont perdu totalement leur continuité, elles sont réduites à une grande quantité de grains de substance argentophile enfermés dans une matière plasmatique (fig. 3) fortement colorée, grâce à laquelle on peut voir parfaitement la distribution générale de l'arborisation; et finalment, la quatrième variété est formée par les plaques motrices semblables à celles de la troisième, mais avec une fragmentation variable des branches; dans quelques cas cette desagregation est à peine apreciable tandis que d'autresfois toute trace d'arborisation fait completement défaut.

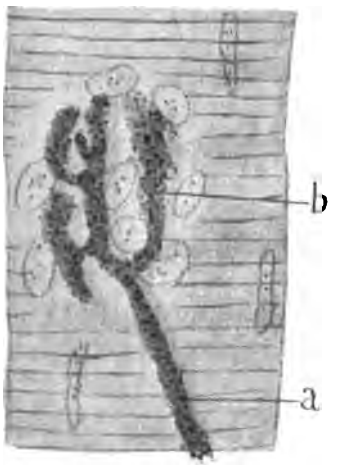

Fig. 3.—Plaque motrice dans laquelle la matière argentophile a perdu sa continuité, se presentant comme une foule de petits grains renfermés par la substance plasmatique. Le même trouble que dans les branches de la arborisation, *b*, arrive dans l'axone final, *a*.

Outre ces varietés, on peut trouver des plaques sans aucun reste de substance argentophile. Leur nombre s'accroit avec le temps d'une manière proportionelle à la rareté des modalités antérieures. Dans les autres facteurs constitutifs de la plaque, nous n'avons pas pu trouver d'altération, malgré la coloration complémentaire des noyaux.

En même temps que les troubles que nous venons de décrire dans la plaque, les petits nerfs musculaires souffrent, eux aussi, de profondes modifications. Les cylindres-axes s'hypertrophient dans certains endroits de leur trajet, et s'amincissent dans les espaces intermediaires, en prenant l'aspect d'un chapelet (fig. 4, A et B); il est à noter que les retrecissements plus considérables correspondent aux étranglements de Ranvier. La coloration produite par l'azotate d'argent, est à ce moment presque noire et uniforme et elle ne laisse distinguer les neurofibrilles que dans de rares points; progressivement cette coloration devient plus pâle et laisse voir une séparation de la substance argentophile avec conservation de la matière plasmatique (fig. 4, C); enfin, les espaces clairs qui étaient d'abord étroits et peu visibles, augmentent progressivement, en même

temps que la coloration des fuseaux obscurs se rend inégale et granuleuse. Après quelques heures il ne reste dans certaines fibres, que des fuseaux granuleux, pareils par leur structure aux branches nerveu-

Fig. 4. — Petit nerf musculaire 21 heures après la section du sciatique. — A et B, fibres avec des fortes retrecissements qui semblent chapelets de fusseaux ; C, fibre qui presente la matière argentophile cassée par places ; D, fuseaux isolés.

ses des plaques de la troisième variété; la plupart des granulations de ces amas obscurs sont disposées d'une manière uniforme ; néanmoins on en trouve aussi dont la substance argentophile est répandue sous formé de gros morceaux se mélangeant à des granulations bien plus petites. Finalement, la continuité des fibres fait defaut précisément au ni-

veau des espaces clairs transversaux et au niveau des régions amincies, tout en laissant en complète liberté les fuseaux, lesquels, pendant un certain temps, conservent la direction de la fibre primitive (fig. 4, D); plus tard ils se déforment et donnent lieu aux débris multiformes qu'on rencontre enfermés dans des blocs de myéline.

Nous voyons donc, se repeter ici les mêmes altérations décrites par plusieurs auteurs dans les gros troncs nerveux, confirmées récemment par notre maître (1) à l'aide de sà méthode, et aussi par Marinesco et Minea. Comme ces phénomènes se montrent de la même façon dans les petits nerfs nous renonçons à en faire la description. La seule différence que nous avons trouvé est une plus grande rapidité de dégénération; bien que celle-ci s'initie en même temps dans le gros troncs nerveux et dans les organes que nous décrivons, elle finit bien plus vite chez ces derniers. Cette coïncidence dans le moment ou commence la dégénération entre les nerfs musculaires placés très loin du point lésé et le tronc même du nerf sciatique placé bien plus près de la lésion, est un argument de grande valeur contre l'avis des auteurs qui, comme Bethe (2), ont cru voir la cause de la dégénération dans la propagation de la lésion traumatique vers la périphérie; cette coïncidence vient confirmer les vues de tous ceux qui soutiennent que la dégénération est due à la cessation d'une action trophique de nature inconnue, exercée par la cellule nerveuse, action sans laquelle les nerfs dégénèrent avec une vitesse d'autant plus grande que leurs réserves nutritives sont moins considérables. Nous ne croyons nullement fondée la théorie de Durante (3) qui admet, poussé par son polygénisme exagéré, l'existence d'une *individualisation* parfaite de chaque segment, car si les différences de vitesse de dégénération entre les tubes nerveux sont grandes, celles des segments d'un même tube sont bien moins tranchées et elles ne sont appreciables qu'à de longues distances, c'est-à-dire à des endroits placés dans une ambient toute autre.

Ainsi que Cajal et Marinesco l'ont signalé, tous les tubes nerveux à myéline ne dégénérent pas avec la même rapidité. A il y à ce point de vue des axons *resistants* et des axons *vulnérables*. Et ces deux classes de fibres s'observent aussi bien dans les petits nerfs musculaires que dans les cordons volumineux. Ainsi, lorsqu'on examine un nerf musculaire 9 ou 10 heures après l'opération, on note que tandis que la plupart des axons

(1) *S. R. Cajal*: Mecanismo de la regeneración de los nervios. *Trab. del Lab. de invest. biol.*, t. IV, 1905.

(2) *Mönnkeberg und Bethe*: Die Degeneration der markhaltigen Nervenfasern der Wirbelthiere unter hauptsächlicher Berücksichtigung des Verhaltens der Primitivfibrillen. *Arch. f. mikrosk. Anat. u. Entwick.*, Bd. 54.

(3) *Durante*: *Manuel d'histologie pathologique de Cornil et Ranvier.*, t. III, pág. 54.

sont reduits à une chaîne de vacuoles de forme et de volume variables, renfermant des morceaux de substance argentophile en degrè différent de neurolyse, au contraire certains cylindres axes attirent notre attention par l'intensité de leur impregnation et leur intégrité presque complète, puisqu'ils apparaissent encore à l'état fusiforme. Notons encore que les plaques qui correspondent à ces cylindres-axes resistants sont pareilles à celles que nous avons inclus dans la seconde variété, c'est-à-dire à celles montrant des branches grossies et composées d'une substance interfibrillaire qui commence à se colorer.

Fig. 5.— Petit nerf musculaire 48 heures après la section. — A, fibre persistante; B, fibre de la même clase qui commence à se détruire; C, fibres grandement troublées.

Quarante-huit heures après la lésion (fig. 5), le nerfs se présentent sous un aspect à peu près pareil à celui que nous venons de décrire, si ce n'est que la disposition fusiforme des axons resistants devient plus accentuée. Quelques uns des cylindres-axes survivants commencent déjà à se rompre et ont une couleur un peu plus pâle (fig. 5, B). Les plaques qui correspondent aux cylindres-axes vulnérables ou precocement detruits ne sont visibles que dans les préparations teintes secondairement avec un colorant nucléaire; elles apparaissent sous forme d'un amas de noyaux. parmi lesquels on n'aperçoit pas de débris de ramification.

Très souvent dans les plaques qui appartiennent aux cylindres-axes persistants, nons avons observé un phénomène fort remarquable: au milieu des noyaux se trouve une boule de substance argentophile à laquelle va se terminer le cylindre-axe (fig. 6). Cette boule, de grandeur variable, mais toujours plus petite qu'un noyau, peut montrer des caractères différents: sa forme, généralement arrondie, s'allonge souvent jusqu'à devenir ovale et parfois elle est irregulière; certaines de ces boules prennent une teinte fortement noire, uniforme (fig. 6, B); d'autres, présentent

la substance argentophile rassemblée par places comme formant des boules plus petites qui sont unies entre elles par des fibrilles, entre lesquelles la substance interfibrillaire apparaît fortement colorée (fig. 6, A); d'autres enfin plus petites encore, conservent des indices de leur ramification car les fibres qui parviennent à la plaque se divisent en deux ou trois branches qui finissent par une boule d'un volume proportionné à leur diamètre (fig. 6, B).

Les études que Cajal (1) vient de publier concernant les changements de structure et les phénomènes de régénération fruste ayant lieu dans

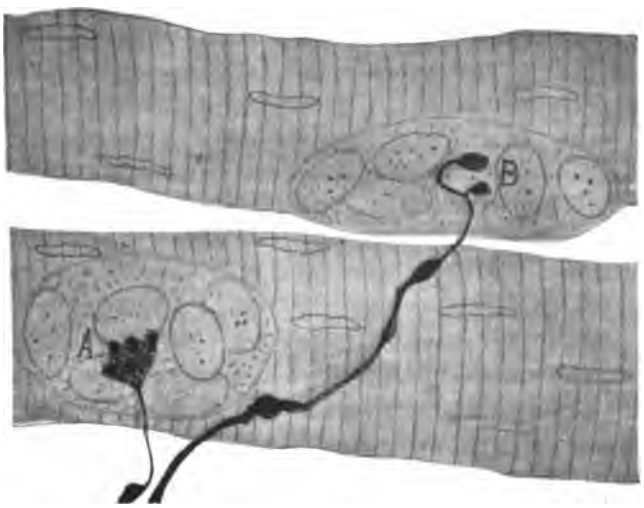


Fig. 6. — Plaques motrices appartenantes à des fibres nerveuses persistantes 48 heures après la section. — A, la ramification nerveuse se montre reduite à une seule sphère terminale mais avec la matière argentophile disposée en petites boules et filaments unitifs ; B, ramification à deux boules.

l'extreme proximal du bout périphérique des nerfs sectionnés prouvent qu'il existe une survivance des tubes nerveux séparés de leur centre trophique. Cette survivance, très visible dans les fibres de Remak (lesquelles comme Perroncito et Cajal l'ont observé produisent dès massues et des ramifications du côté de la blessure) se laisse reconnaître dans quelques gros axons medullés par la transformation du reseau néurofibrillaire et le bourgeonnement des neurofibrilles, qui se ramifient et forment des anses et anneaux pénétrant dans le segment nécrotique du cylindréaxe. Or nous considérons très probable que les axons médullés en train de réaction formative transitoire qui se trouvent près de la lesion, correspon-

(1) *S. R. Cajal:* Les métamorphoses précoces des neurofibrilles dans la régénération et la dégénération des nerfs. *Trav. du Lab. de Recherches biologiques*, T. V, fasc. 1 et 2, Avril 1907.

dent aux cylindres-axes resistants des petits nerfs musculaires et à ceux produissant des plaques motrices retractées et métamorphiques. A notre avis, les sphères apparaissant dans les plaques terminales des fibres survivantes répresentent des organes homologues du bouton d'accroissement des tubes nerveux en voie de régénérescence. La concentration de l'arborisation terminale serait donc, un phénomène de réaction progressive en vertu duquel, la plaque retournerait à l'état émbryonnaire, et préparerait un nouvel exode, qui ne pourra aboutir parce que la mort vient surprendre les fibres. Quant aux fibres vulnérables, la dégénération prematurée empêche l'apparition de tous ces phénomènes.

Quelques heures après, c'est-à-dire, au bout de 2 jours et demi, toutes les traces de la substance argentophile ont disparu complétement et il ne reste des plaques motrices que les noyaux et la matière granuleuse ou fondamentale. Dans les noyaux nous n'avons jamais trouvé, ni pendant les premiers jours, ni bien plus tard, aucun indice de multiplication directe ou indirecte, et leur nombre n'a pas augmenté. Ce même fait a été constaté par Cipollone chez la grenouille, le lézard, le pigeon et le lapin; il considère la multiplication nucléaire signalée par Gessler (1) comme une fausse apparence due aux images négatives produites par les noyaux des phagocytes myéliniques impregnés par le chlorure d'or.

A partir de ce moment l'étude des plaques peut seulement se faire dans les préparations colorées secondairement par la thyonine; plus tard elle deviendra encore bien plus difficile à cause de la multiplication des noyaux qui accompagne toujours les phénomènes d'atrophie de la fibre musculaire.

Quant aux nerfs musculaires, il faut en distinguer deux sortes: les petits et les grands: les premiers présentent déjà vers le troisième jour, des bandes cellulaires de Büngner en voie de formation, tandis que chez ces derniers elles n'apparaissent pas bien différenciées avant le septième ou le huitième jour, c'est-à-dire à la même époque que dans le gros bout périphérique du sciatique, comme Cajal l'a demontré. Les bandes cellulaires des nerfs petits, n'offrent que des rares vacuoles, et toute la substance argentophile des axons s'est fondue en petits grains diséminés dans les debris de l'axoplasma, et partant on ne trouve pas ces gros morceaux de cylindre-axe enfermés dans des amas graisseux comme c'est le cas pendant longtemps dans les gros nerfs.

*Grenouille et lézard.*— Nos observations sur les animaux à sang froid ne sont pas suffisamment nombreuses pour nous permettre d'en tirer des

(1) *Gessler:* Untersuchungen über die letzten Endigungen des motorischen Nerven in quergestreiften Muskel und ihr Verhalten nach der Durchschneidung der Nervenstämme *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, Bd. 88, 1888.

conclusions définitives; néanmoins, nous pouvons avancer quelques données.

Les phénomènes que nons avons observé ne sont pas trop différents de ceux que nous venons de décrire pour le lapin; ils s'en ècartent surtout par la lenteur des transformations, comme l'ont demontré Mönckeberg et Bethe pour les cordons nerveux et Cipollone pour les terminaisons motrices. Cependant, il n'existe pas un accord complet entre ces savants; Selon Cipollone, les altérations des terminaisons motrices chez le lézard et la grenouille, commencent 24 heures après la lésion et sont parfaitement visibles le troisième et le quatrième jour; tandis que d'après les auteurs nommés en premier lieu, le commencement des troubles dégénératifs des nerfs chez la grenouille en hivernage, s'observe au 130$^{me}$ ou au 140$^{me}$ jour, et aux 30$^{me}$ ou 40$^{me}$ jours chez la grenouille d'été, et quoique

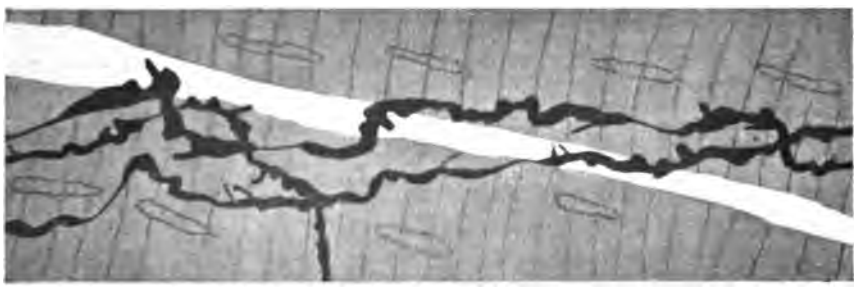

**Fig. 7.—Fibres nerveuses musculaires du lèzard 15 jours après la section du sciatique qui presentent une grande nombre de longues espines collatérales.**

les modifications vont plus vite dans les terminaisons, elles s'initient en même temps. Nos expériences, bien qu'elles confirment les données de Mönckeberg et de Bethe, nous font croire qu'il existe des grandes différences, comme suppose Cipollone, à ce point de vue entre les divers animaux à sang froid, et qu'il sera possible de trouver la dégénération avant le delai mentionné, sans arriver pourtant aux résultats obtenus par ce dernier auteur, résultats dus probablement à l'emploi de grenouilles très vivaces et à l'aplication des méthodes plasmatiques.

Quant à la ramification nerveuse, nous avons trouvé presque les mêmes phases que chez le lapin: grossisement des branches, coloration plus forte de la substance interfibrillaire, formation de l'état granuleux et disparition graduelle de la matière argentophile sans modification des noyaux.

Quelques jours après la lésion, les nerfs musculaires du lézard offrent des modifications très importantes (fig. 7). Les bords du cylindre-axe, ne sont plus lisses et uniformes, ils apparaissent au contraire hérissés de

longues et fines épines qui ne sortent pas de la gaine de Schwann et rappellent singulièrement les tubes nerveux du bout central du sciatique au moment où ceux-ci commencent à emettre des collatérales. Ces épines, plus ou moins minces, ont toujours l'aspect de véritables branches et démontrent la vitalité des troncs périphériques pendant les premier jours qui suivent la section; nous considérons ces épines comme des collatérarales qui cherchent une nouvelle voie, et dont la création aurait été possible par la lenteur extraordinaire des échanges nutritifs chez le lézard hivernant; c'est à cette lenteur et par consequent à l'epargne des substances élaborées par le centre trophique et conservées dans l'axon, qu'il faut attribuer la longue survie de ces fibres.

Somme toute, les tubes nerveux séparés de leur centre trophique manquent de quelque chose nécessaire à la conservation durable de leur structure. L'epuissement de cette substance enigmatique, que l'on pourrait désigner *matière trophique*, amène la désorganisation progressive des plaques motrices. C'est alors que se produisent et l'ètat granuleux et la fragmentation des fibres et des ramifications. La plupart des plaques meurent à peu près au moment de la concentration de la substance argentophile et seulement quelques unes, privilegiées à ce point de vue, vivent encore jusqu'à l'époque de la formation des sphères. Dans les animaux à sang chaud, les fibres n'ont pas le temps de produire les collatérales observées dans les animaux hivernants.

Il faut remarquer que le moment où s'initient ces changements, est le même pour toutes les fibres, et il suffit pour s'en convaincre d'examiner une preparation des premières heures; mais ce moment passé, la vitesse de dégéneration dans chaque fibre varie, comme le prouvent les preparations de 36 et 48 heures. Chaque fibre considérée individuellement présente toujours la même phase dans toute sa longueur.

Une fois la destruction terminée, tous les restes de la matière argentophile disparaissent; cela arrive au bout de 3 jours dans les plaques, au 4e ou 5e jours dans les nerfs musculaires les plus petits, et ce n'est que dans les gros nerfs qu'on trouve, à des epoques tardives (2 mois après l'opération) encore quelques debris parsemés. Tous les restes de l'arborisation semblent digérés par la matière granuleuse (Sohle) et par les noyaux, et dans les nerfs, par les bandes de Büngner; la vitesse selon laquelle disparaissent ces debris dépend de l'activité des échanges nutritifs, qui est probablement plus considérable dans les plaques et les tubes nerveux isolés que dans les gros nerfs.

UNIVERSITY OF CALIFORNIA



## II. — Régénération.

Pendant le deuxième et le troixième mois après la section, les petits nerfs musculaires complètement débarrassés d'obstacles, et composés par des bandes de Büngner transformées en etuis pleins de liquide, attendent l'exode des fibres nerveuses, dont le commencement est très difficile à preciser. Nous avons examiné plusieurs lapins deux mois et demi, trois mois et trois mois et demi après la section, et nous avons trouvé de grandes différences; ainsi chez trois animaux operés tous en même temps, l'un presentait une régénération assez avancée, tandis que chez l'autre elle ne faisait que commencer; en fin chez le 3e il n'y avait pas de trace de régénération. Malgré ces differences parfaitement explicables par la séparation variable des deux bouts du nerf sectionné, par les obstacles qui peuvent s'opposer à la progresion des fibres dans l'intervale des extremes nerveux et dans le bout périphérique lui même, on peut admettre, que, dans des circonstances normales, la neurotisation des muscles commence à peu près deux mois et demi après la section et qu'elle se manifeste dans toute sa vigueur après trois mois. Etudiant donc les animaux sacrifiés entre deux et trois mois après la lésion, nous trouverons representés tous les moments de la neurotisation des petits nerfs et des plaques motrices. Nous allons donc décrire tout d'abord, la régénération des terminaisons motrices et des nerfs musculaires trois mois après la section, et plus loin nous nous occuperons des modifications qui s'offrent à notre vue à des époques antérieures.

**Lapin trois mois aprés la section du sciatique.** — *Nerfs musculaires.* — Nous avons pu confirmer tous les points de la description faite par Cajal du bout périphérique du sciatique régénéré; mais la nature spéciale de l'objet de notre étude nous permet d'ajouter quelques détails sur le trajet, le mode de division, la vitesse des transformations des axons, &.

En examinant les nerfs les plus grands, on trouve que la plupart des fibres se sont régénérés, mais pourtant on recontre quelques gaines complétement vides: les unes nous montrent, en coupe transversale, leur contour caractéristique avec la bande protoplasmique au centre, la couche fibreuse à la périphérie et l'espace lymphatique entre les deux, tandis que les autres gaines se sont déjà transformes en etuis vides et pleins de liquide. Les gaines neurotisées peuvent également se présenter sous un de ces deux aspects.

Certaines gaines n'ont qu'une seule fibre, les autres en ont deux, trois, etc., et dans quelques unes, nous en avons pu compter douze et plus. L'épaisseur de ces fibres est variable: à côte de fibres grosses, on

longues et fines ...
pellent sin...
moment ...
plus ou ...
démor...
qui ...
ral...
si...

... dans le même état des fibres minces; elles présentent souvent des variétés sphériques ou ellipsoïdes, et elles marchent soit par l'espace vide des bandes de Büngner soit par les interstices de ces dernières en dehors par conséquent des tubes orientateurs.

Parfois un axon se divise en formant deux, trois, branches-filles, et plus, qui marchent dans le même sens dans l'intérieur d'un tube, tantôt à elles seules, tantôt avec d'autres fibres d'origine different (qui, comme (Ajal l'a démontré, peuvent pénétrer dans la même gaine par l'ouverture béante de la cicatrice) en donnant lieu à des faisceaux entourés par une membrane de Schwann. Les massues terminales son rares, car à ce moment, comme nous le verrons plus tard, presque toutes les fibres sont arrivées aux muscles; néanmoins, on en trouve quelques unes qui se sont arrêtées par des causes inconnues et qui présentent les traits caractéristiques d'alteration décrits par notre maître et Marinesco, savoir, une couche protoplasmique périphérique avec la substance argentophile au centre.

La plus grande partie des fibres n'a pas encore de gaine de myéline; pourtant, quelques unes en sont évidement pourvues, comme l'on peut observer dans les coupes colorées par l'acide osmique.

Tous ces renseignements, et bien d'autres sur lesquels nous ne voulons pas insister, se trouvent bien plus detaillés et expliqués par des nombreuses figures dans le travail déjà nommé de notre maître auquel nous renvoyons le lecteur.

Les gros nerfs produisent des branches par deux procédés, soit par simple séparation de leurs conducteurs, soit par division de leurs fibres. Les premières groses branches des nerfs musculaires, se forment par séparation, mais plus tard la division prédomine au point de devenir le procédé presque exclusif des petits nerfs. Cependant, généralement les deux variétés de formation des branches sont mêlées dans la même bifurcation, comme on peut s'en convaincre en examinant la fig. 8. Il existe deux sortes de divisions, celle que nous pourrons apeller bifurcation parce que les branches filles sont sensiblement égales (fig. 8, A), et celle à branches filles tellement inégales, que le processus doit être considerée comme l'acte d'émission d'une collatérale (fig. 8, B). La bifurcation domine lorsque les deux nerfs fils ont le même volume, et l'emission de collatérales se produit de preférence lorsque le nerf fils est lui même une collatérale du tronc.

Toutes les divisions ont lieu de preférence dans certains endroits renflés qui attirent vivement l'argent; ces renflements sont parfois à peine marqués; dans d'autres fibres au contraire, ils sont plus grands et ont une forme triangulaire ou sphérique. Généralement on ne voit se former que deux branches; mais quelquefois on en voit trois ou même davantage.

Au fur et à mesure que nous approchons des nerfs plus petits, il est plus facile de trouver les massues, lesquelles rarement présentent les caractères des massues arretées; parfois on voit des massues rétrogrades. Egalement, certaines fibres suivent un chemin rétrograde et après un parcours variable elles reprennent la direction primitive.

Il existe un fait facile à constater savoir que plus la fibre nerveuse est

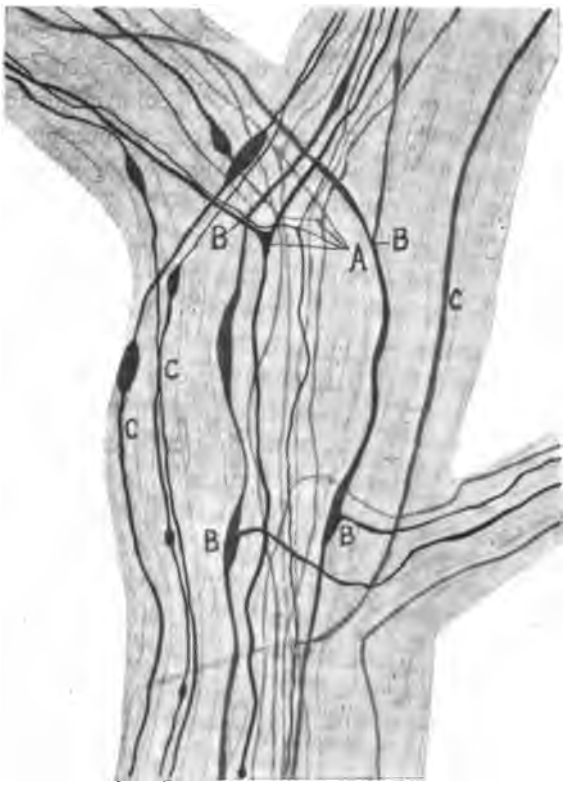


**Fig. 8. — Divisions d'un petit nerf musculaire. A, bifurcations; B, émission de collaterales; C, fibres que traversent le nerf sans se diviser.**

jeune et fine moins avancée se trouve t'elle dans son chemin vers la périphérie; c'est pourquoi ce sont ces délicats filaments qui laissent de préférence surprendre leur bouton terminal (fig. 103, *a*).

On remarque de grandes différences quant à la neurotisation des petits nerfs: Souvent on en trouve qui possedent quelques gaines remplies par une ou plusieurs fibres, tandis que la plus grande quantité des gaines apparaissent vides ou neurotisées incompletement; enfin, des nerfs entiers manquent même de traces de régénération.

Finalement, les fibres restent libres en plein muscle, en se préparant

rencontre dans le même etui des fibres minces; elles présentent souvent des varicosités sphériques ou elliptiques, et elles marchent soit par l'espace vide des bandes de Bügner soit par les interstices de ces dernières en dehors par consequent des tubes orientateurs.

Parfois un axon se divise en formant deux, trois, branches-filles, et plus, qui marchent dans le même sens dans l'intérieur d'un tube, tantôt à elles seules, tantôt avec d'autres fibres d'origine different (qui, comme Cajal l'a demontré, peuvent pénétrer dans la même gaine par l'ouverture béante de la cicatrice) en donnant lieu à des faisceaux entourés par une membrane de Schwann. Les massues terminales son rares, car à ce moment, comme nous le verrons plus tard, presque toutes les fibres sont arrivées aux muscles; néanmoins, on en trouve quelques unes qui se sont arrêtées par des causes inconnues et qui présentent les traits caractéristiques d'alteration décrits par notre maître et Marinesco, savoir, une couche protoplasmique périphérique avec la substance argentophile au centre.

La plus grande partie des fibres n'a pas encore de gaine de myéline; pourtant, quelques unes en sont évidement pourvues, comme l'on peut observer dans les coupes colorées par l'acide osmique.

Tous ces renseignements, et bien d'autres sur lesquels nous ne voulons pas insister, se trouvent bien plus detaillés et expliqués par des nombreuses figures dans le travail déjà nommé de notre maître auquel nous renvoyons le lecteur.

Les gros nerfs produisent des branches par deux procédés, soit par simple séparation de leurs conducteurs, soit par division de leurs fibres. Les premières groses branches des nerfs musculaires, se forment par séparation, mais plus tard la division prédomine au point de devenir le procédé presque exclusif des petits nerfs. Cependant, généralement les deux variétés de formation des branches sont mélées dans la même bifurcation, comme on peut s'en convaincre en examinant la fig. 8. Il existe deux sortes de divisions, celle que nous pourrons apeller bifurcation parce que les branches filles sont sensiblement égales (fig. 8, A), et celle à branches filles tellement inégales, que le processus doit être considerée comme l'acte d'émission d'une collatérale (fig. 8, B). La bifurcation domine lorsque les deux nerfs fils ont le même volume, et l'emission de collatérales se produit de preférence lorsque le nerf fils est lui même une collatérale du tronc.

Toutes les divisions ont lieu de preférence dans certains endroits renflés qui attirent vivement l'argent; ces renflements sont parfois à peine marqués; dans d'autres fibres au contraire, ils sont plus grands et ont une forme triangulaire ou sphérique. Généralement on ne voit se former que deux branches; mais quelquefois on en voit trois ou même davantage.

Au fur et à mesure que nous approchons des nerfs plus petits, il est plus facile de trouver les massues, lesquelles rarement présentent les caractères des massues arretées; parfois on voit des massues rétrogrades. Egalement, certaines fibres suivent un chemin rétrograde et après un parcours variable elles reprennent la direction primitive.

Il existe un fait facile à constater savoir que plus la fibre nerveuse est

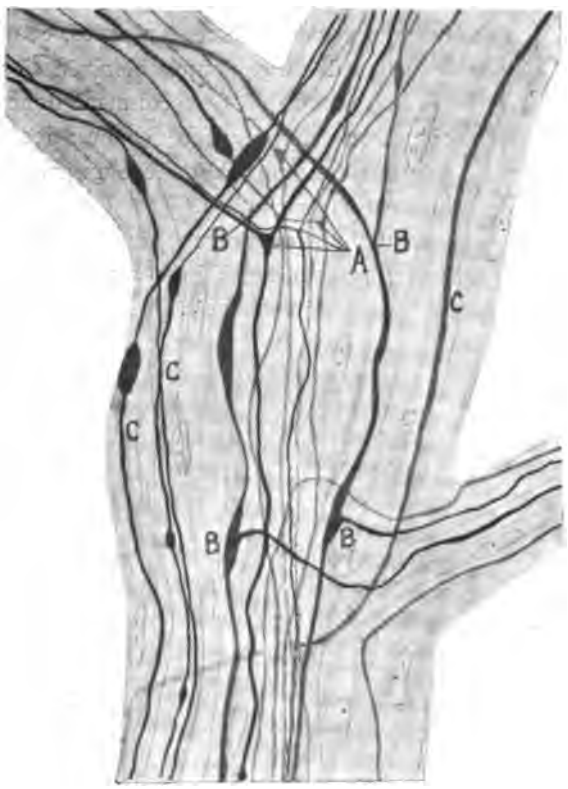


**Fig. 8. — Divisions d'un petit nerf musculaire. A, bifurcations; B, émission de collaterales; C, fibres que traversent le nerf sans se diviser.**

jeune et fine moins avancée se trouve t'elle dans son chemin vers la périphérie; c'est pourquoi ce sont ces délicats filaments qui laissent de préférence surprendre leur bouton terminal (fig. 103, *a*).

On remarque de grandes différences quant à la neurotisation des petits nerfs: Souvent on en trouve qui possedent quelques gaines remplies par une ou plusieurs fibres, tandis que la plus grande quantité des gaines apparaissent vides ou neurotisées incompletement; enfin, des nerfs entiers manquent même de traces de régénération.

Finalement, les fibres restent libres en plein muscle, en se préparant

rencontre dans le même etui des fibres minces; elles présentent souvent des varicosités sphériques ou elliptiques, et elles marchent soit par l'espace vide des bandes de Bügner soit par les interstices de ces dernières en dehors par consequent des tubes orientateurs.

Parfois un axon se divise en formant deux, trois, branches-filles, et plus, qui marchent dans le même sens dans l'intérieur d'un tube, tantôt à elles seules, tantôt avec d'autres fibres d'origine different (qui, comme Cajal l'a demontré, peuvent pénétrer dans la même gaine par l'ouverture béante de la cicatrice) en donnant lieu à des faisceaux entourés par une membrane de Schwann. Les massues terminales son rares, car à ce moment, comme nous le verrons plus tard, presque toutes les fibres sont arrivées aux muscles; néanmoins, on en trouve quelques unes qui se sont arrêtées par des causes inconnues et qui présentent les traits caractéristiques d'alteration décrits par notre maître et Marinesco, savoir, une couche protoplasmique périphérique avec la substance argentophile au centre.

La plus grande partie des fibres n'a pas encore de gaine de myéline; pourtant, quelques unes en sont évidement pourvues, comme l'on peut observer dans les coupes colorées par l'acide osmique.

Tous ces renseignements, et bien d'autres sur lesquels nous ne voulons pas insister, se trouvent bien plus detaillés et expliqués par des nombreuses figures dans le travail déjà nommé de notre maître auquel nous renvoyons le lecteur.

Les gros nerfs produisent des branches par deux procédés, soit par simple séparation de leurs conducteurs, soit par division de leurs fibres. Les premières groses branches des nerfs musculaires, se forment par séparation, mais plus tard la division prédomine au point de devenir le procédé presque exclusif des petits nerfs. Cependant, généralement les deux variétés de formation des branches sont mêlées dans la même bifurcation, comme on peut s'en convaincre en examinant la fig. 8. Il existe deux sortes de divisions, celle que nous pourrons apeller bifurcation parce que les branches filles sont sensiblement égales (fig. 8, A), et celle à branches filles tellement inégales, que le processus doit être considerée comme l'acte d'émission d'une collatérale (fig. 8, B). La bifurcation domine lorsque les deux nerfs fils ont le même volume, et l'emission de collatérales se produit de preférence lorsque le nerf fils est lui même une collatérale du tronc.

Toutes les divisions ont lieu de preférence dans certains endroits renflés qui attirent vivement l'argent; ces renflements sont parfois à peine marqués; dans d'autres fibres au contraire, ils sont plus grands et ont une forme triangulaire ou sphérique. Généralement on ne voit se former que deux branches; mais quelquefois on en voit trois ou même davantage.

Au fur et à mesure que nous approchons des nerfs plus petits, il est plus facile de trouver les massues, lesquelles rarement présentent les caractères des massues arretées; parfois on voit des massues rétrogrades. Egalement, certaines fibres suivent un chemin rétrograde et après un parcours variable elles reprennent la direction primitive.

Il existe un fait facile à constater savoir que plus la fibre nerveuse est

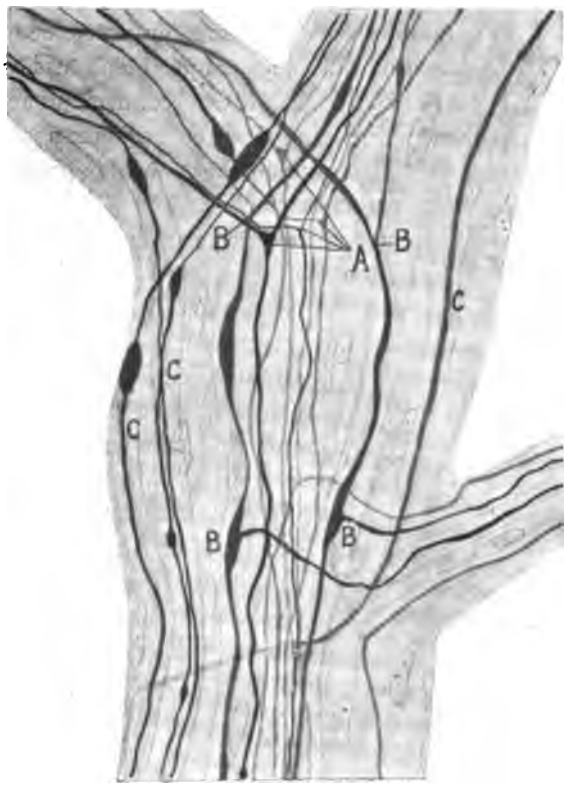


**Fig. 8. — Divisions d'un petit nerf musculaire. A, bifurcations; B, émission de collaterales; C, fibres que traversent le nerf sans se diviser.**

jeune et fine moins avancée se trouve t'elle dans son chemin vers la périphérie; c'est pourquoi ce sont ces délicats filaments qui laissent de préférence surprendre leur bouton terminal (fig. 103, *a*).

On remarque de grandes différences quant à la neurotisation des petits nerfs: Souvent on en trouve qui possedent quelques gaines remplies par une ou plusieurs fibres, tandis que la plus grande quantité des gaines apparaissent vides ou neurotisées incompletement; enfin, des nerfs entiers manquent même de traces de régénération.

Finalement, les fibres restent libres en plein muscle, en se préparant

rencontre dans le même etui des fibres minces; elles présentent souvent des varicosités sphériques ou elliptiques, et elles marchent soit par l'espace vide des bandes de Bügner soit par les interstices de ces dernières en dehors par consequent des tubes orientateurs.

Parfois un axon se divise en formant deux, trois, branches-filles, et plus, qui marchent dans le même sens dans l'intérieur d'un tube, tantôt à elles seules, tantôt avec d'autres fibres d'origine different (qui, comme Cajal l'a demontré, peuvent pénétrer dans la même gaine par l'ouverture béante de la cicatrice) en donnant lieu à des faisceaux entourés par une membrane de Schwann. Les massues terminales son rares, car à ce moment, comme nous le verrons plus tard, presque toutes les fibres sont arrivées aux muscles; néanmoins, on en trouve quelques unes qui se sont arrêtées par des causes inconnues et qui présentent les traits caractéristiques d'alteration décrits par notre maître et Marinesco, savoir, une couche protoplasmique périphérique avec la substance argentophile au centre.

La plus grande partie des fibres n'a pas encore de gaine de myéline; pourtant, quelques unes en sont évidement pourvues, comme l'on peut observer dans les coupes colorées par l'acide osmique.

Tous ces renseignements, et bien d'autres sur lesquels nous ne voulons pas insister, se trouvent bien plus detaillés et expliqués par des nombreuses figures dans le travail déjà nommé de notre maître auquel nous renvoyons le lecteur.

Les gros nerfs produisent des branches par deux procédés, soit par simple séparation de leurs conducteurs, soit par division de leurs fibres. Les premières groses branches des nerfs musculaires, se forment par séparation, mais plus tard la division prédomine au point de devenir le procédé presque exclusif des petits nerfs. Cependant, généralement les deux variétés de formation des branches sont mélées dans la même bifurcation, comme on peut s'en convaincre en examinant la fig. 8. Il existe deux sortes de divisions, celle que nous pourrons apeller bifurcation parce que les branches filles sont sensiblement égales (fig. 8, A), et celle à branches filles tellement inégales, que le processus doit être considerée comme l'acte d'émission d'une collatérale (fig. 8, B). La bifurcation domine lorsque les deux nerfs fils ont le même volume, et l'emission de collatérales se produit de preférence lorsque le nerf fils est lui même une collatérale du tronc.

Toutes les divisions ont lieu de preférence dans certains endroits renflés qui attirent vivement l'argent; ces renflements sont parfois à peine marqués; dans d'autres fibres au contraire, ils sont plus grands et ont une forme triangulaire ou sphérique. Généralement on ne voit se former que deux branches; mais quelquefois on en voit trois ou même davantage.

Au fur et à mesure que nous approchons des nerfs plus petits, il est plus facile de trouver les massues, lesquelles rarement présentent les caractères des massues arretées; parfois on voit des massues rétrogrades. Egalement, certaines fibres suivent un chemin rétrograde et après un parcours variable elles reprennent la direction primitive.

Il existe un fait facile à constater savoir que plus la fibre nerveuse est

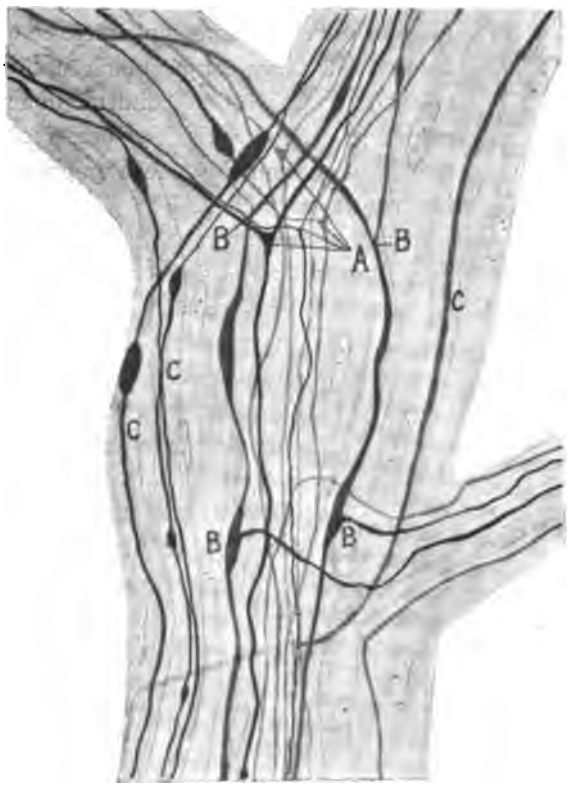


**Fig. 8. — Divisions d'un petit nerf musculaire. A, bifurcations; B, émission de collaterales; C, fibres que traversent le nerf sans se diviser.**

jeune et fine moins avancée se trouve t'elle dans son chemin vers la périphérie; c'est pourquoi ce sont ces délicats filaments qui laissent de préférence surprendre leur bouton terminal (fig. 103, *a*).

On remarque de grandes différences quant à la neurotisation des petits nerfs: Souvent on en trouve qui possedent quelques gaines remplies par une ou plusieurs fibres, tandis que la plus grande quantité des gaines apparaissent vides ou neurotisées incompletement; enfin, des nerfs entiers manquent même de traces de régénération.

Finalement, les fibres restent libres en plein muscle, en se préparant

rencontre dans le même etui des fibres minces; elles présentent souvent des varicosités sphériques ou elliptiques, et elles marchent soit par l'espace vide des bandes de Bügner soit par les interstices de ces dernières en dehors par consequent des tubes orientateurs.

Parfois un axon se divise en formant deux, trois, branches-filles, et plus, qui marchent dans le même sens dans l'intérieur d'un tube, tantôt à elles seules, tantôt avec d'autres fibres d'origine different (qui, comme Cajal l'a demontré, peuvent pénétrer dans la même gaine par l'ouverture béante de la cicatrice) en donnant lieu à des faisceaux entourés par une membrane de Schwann. Les massues terminales son rares, car à ce moment, comme nous le verrons plus tard, presque toutes les fibres sont arrivées aux muscles; néanmoins, on en trouve quelques unes qui se sont arrêtées par des causes inconnues et qui présentent les traits caractéristiques d'alteration décrits par notre maître et Marinesco, savoir, une couche protoplasmique périphérique avec la substance argentophile au centre.

La plus grande partie des fibres n'a pas encore de gaine de myéline; pourtant, quelques unes en sont évidement pourvues, comme l'on peut observer dans les coupes colorées par l'acide osmique.

Tous ces renseignements, et bien d'autres sur lesquels nous ne voulons pas insister, se trouvent bien plus detaillés et expliqués par des nombreuses figures dans le travail déjà nommé de notre maître auquel nous renvoyons le lecteur.

Les gros nerfs produisent des branches par deux procédés, soit par simple séparation de leurs conducteurs, soit par division de leurs fibres. Les premières groses branches des nerfs musculaires, se forment par séparation, mais plus tard la division prédomine au point de devenir le procédé presque exclusif des petits nerfs. Cependant, généralement les deux variétés de formation des branches sont mélées dans la même bifurcation, comme on peut s'en convaincre en examinant la fig. 8. Il existe deux sortes de divisions, celle que nous pourrons apeller bifurcation parce que les branches filles sont sensiblement égales (fig. 8, A), et celle à branches filles tellement inégales, que le processus doit être considerée comme l'acte d'émission d'une collatérale (fig. 8, B). La bifurcation domine lorsque les deux nerfs fils ont le même volume, et l'emission de collatérales se produit de preférence lorsque le nerf fils est lui même une collatérale du tronc.

Toutes les divisions ont lieu de preférence dans certains endroits renflés qui attirent vivement l'argent; ces renflements sont parfois à peine marqués; dans d'autres fibres au contraire, ils sont plus grands et ont une forme triangulaire ou sphérique. Généralement on ne voit se former que deux branches; mais quelquefois on en voit trois ou même davantage.

Au fur et à mesure que nous approchons des nerfs plus petits, il est plus facile de trouver les massues, lesquelles rarement présentent les caractères des massues arretées; parfois on voit des massues rétrogrades. Egalement, certaines fibres suivent un chemin rétrograde et après un parcours variable elles reprennent la direction primitive.

Il existe un fait facile à constater savoir que plus la fibre nerveuse est

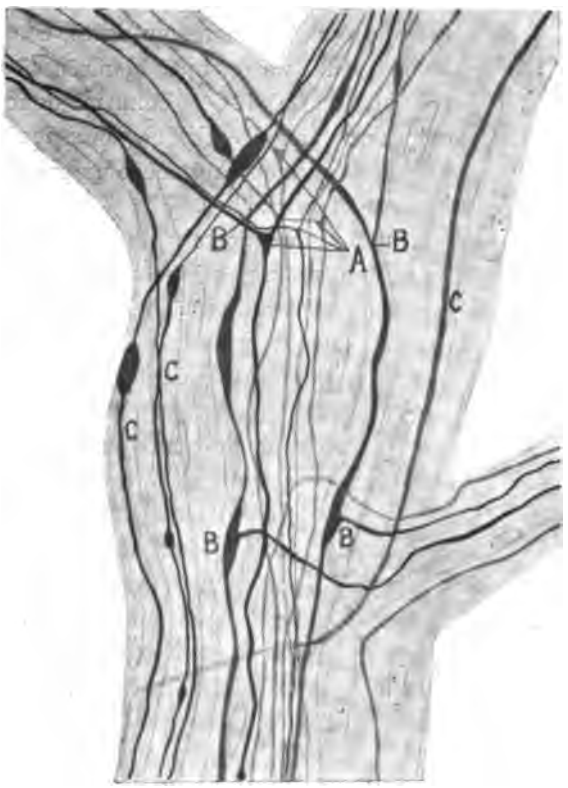


**Fig. 8. — Divisions d'un petit nerf musculaire. A, bifurcations; B, émission de collaterales; C, fibres que traversent le nerf sans se diviser.**

jeune et fine moins avancée se trouve t'elle dans son chemin vers la périphérie; c'est pourquoi ce sont ces délicats filaments qui laissent de préférence surprendre leur bouton terminal (fig. 103, *a*).

On remarque de grandes différences quant à la neurotisation des petits nerfs: Souvent on en trouve qui possedent quelques gaines remplies par une ou plusieurs fibres, tandis que la plus grande quantité des gaines apparaissent vides ou neurotisées incompletement; enfin, des nerfs entiers manquent même de traces de régénération.

Finalement, les fibres restent libres en plein muscle, en se préparant

rencontre dans le même etui des fibres minces; elles présentent souvent des varicosités sphériques ou elliptiques, et elles marchent soit par l'espace vide des bandes de Bügner soit par les interstices de ces dernières en dehors par consequent des tubes orientateurs.

Parfois un axon se divise en formant deux, trois, branches-filles, et plus, qui marchent dans le même sens dans l'intérieur d'un tube, tantôt à elles seules, tantôt avec d'autres fibres d'origine different (qui, comme Cajal l'a demontré, peuvent pénétrer dans la même gaine par l'ouverture béante de la cicatrice) en donnant lieu à des faisceaux entourés par une membrane de Schwann. Les massues terminales son rares, car à ce moment, comme nous le verrons plus tard, presque toutes les fibres sont arrivées aux muscles; néanmoins, on en trouve quelques unes qui se sont arrêtées par des causes inconnues et qui présentent les traits caractéristiques d'alteration décrits par notre maître et Marinesco, savoir, une couche protoplasmique périphérique avec la substance argentophile au centre.

La plus grande partie des fibres n'a pas encore de gaine de myéline; pourtant, quelques unes en sont évidement pourvues, comme l'on peut observer dans les coupes colorées par l'acide osmique.

Tous ces renseignements, et bien d'autres sur lesquels nous ne voulons pas insister, se trouvent bien plus detaillés et expliqués par des nombreuses figures dans le travail déjà nommé de notre maître auquel nous renvoyons le lecteur.

Les gros nerfs produisent des branches par deux procédés, soit par simple séparation de leurs conducteurs, soit par division de leurs fibres. Les premières groses branches des nerfs musculaires, se forment par séparation, mais plus tard la division prédomine au point de devenir le procédé presque exclusif des petits nerfs. Cependant, généralement les deux variétés de formation des branches sont mêlées dans la même bifurcation, comme on peut s'en convaincre en examinant la fig. 8. Il existe deux sortes de divisions, celle que nous pourrons apeller bifurcation parce que les branches filles sont sensiblement égales (fig. 8, A), et celle à branches filles tellement inégales, que le processus doit être considerée comme l'acte d'émission d'une collatérale (fig. 8, B). La bifurcation domine lorsque les deux nerfs fils ont le même volume, et l'emission de collatérales se produit de preférence lorsque le nerf fils est lui même une collatérale du tronc.

Toutes les divisions ont lieu de preférence dans certains endroits renflés qui attirent vivement l'argent; ces renflements sont parfois à peine marqués; dans d'autres fibres au contraire, ils sont plus grands et ont une forme triangulaire ou sphérique. Généralement on ne voit se former que deux branches; mais quelquefois on en voit trois ou même davantage.

Au fur et à mesure que nous approchons des nerfs plus petits, il est plus facile de trouver les massues, lesquelles rarement présentent les caractères des massues arretées; parfois on voit des massues rétrogrades. Egalement, certaines fibres suivent un chemin rétrograde et après un parcours variable elles reprennent la direction primitive.

Il existe un fait facile à constater savoir que plus la fibre nerveuse est

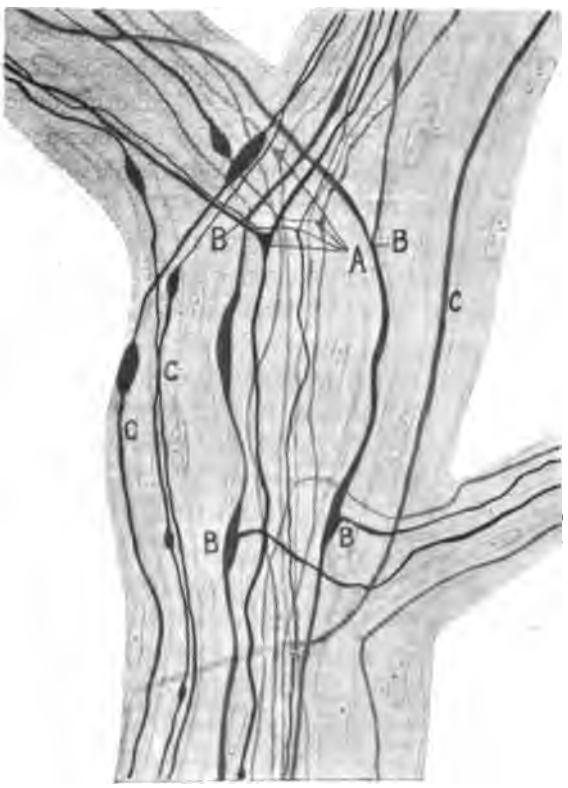


**Fig. 8. — Divisions d'un petit nerf musculaire. A, bifurcations; B, émission de collaterales; C, fibres que traversent le nerf sans se diviser.**

jeune et fine moins avancée se trouve t'elle dans son chemin vers la périphérie; c'est pourquoi ce sont ces délicats filaments qui laissent de préférence surprendre leur bouton terminal (fig. 103, *a*).

On remarque de grandes différences quant à la neurotisation des petits nerfs: Souvent on en trouve qui possedent quelques gaines remplies par une ou plusieurs fibres, tandis que la plus grande quantité des gaines apparaissent vides ou neurotisées incompletement; enfin, des nerfs entiers manquent même de traces de régénération.

Finalement, les fibres restent libres en plein muscle, en se préparant

pour la formation des plaques motrices. Ces fibres isolées peuvent provenir, soit du parcours d'un nerf, soit de sa terminaison, et dans les deux cas, par bifurcation ou par emission collatérale. Ce dernier mode de production de branches domine dans les nerfs les plus petits, tandis que la bifurcation est plus fréquente pour les fibres qui sortent du tronc nerveux. Il importe de signaler que toutes les fibres, même celles qui sont nées par séparation, ont experimenté, lorsqu'elles formaient part du tronc nerveux, des divisions multiples, ce qui est faciel à vérifier dans les coupes bien réussies, grâce à la méthode de Cajal. Cela confirme donc le fait bien connu que chaque tube nerveux neoformé provenant du bout central génère un grand nombre de fibres nerveuses filles.

Fig. 9. — Une ancienne gaine qui contient deux fibres nouvelles, dont l'une *a*, montre la spfère terminale.

Les fibres qui sortent des branches nerveuses présentent un trajet flexueux facile à suivre dans les coupes épaisses grâce à la transparence des coupes. La plus grande partie de ces fibres chemine par des étuis préexistants formés par une membrane colorée en rouge foncé (figs. 11 et 12), laquelle présente de temps en temps des noyaux et dont l'axe contient un liquide transparent. Néanmoins une certaine quantité de fibres parcourent de longs trajets complètement nues au milieu des tissus environnants (fig. 16, A). Parfois l'axon entouré d'une gaine de Schwann ancienne abandonne celle-ci pour se rendre aux terminaisons motrices (figs. 14, 15 et 16).

La continuité parfaite de ces gaines conductrices avec les gaines des nerfs d'où elles sortent, nous permet d'èclaircir leur nature; dans les étuis massifs, dans lesquels on voit encore les bandes protoplasmiques, on peut décéler leur continuité avec les bandes des nerfs, et aussi celle de la gaine avec la couche fibreuse périphérique, en laissant entre les deux un espace lymphatique; par contre, dans les étuis où les bandes font défaut, le centre est vide. Dans ces conditions, la seule paroi visible du tube, a une epaisseur bien plus considérable que les parois des étuis portant des bandes de Bungner. Ces tubes orientateurs completement vides sont bien plus nombreux dans les muscles que dans les troncs nerveux, ce qui nous prouve encore une fois la plus grande vitesse des processus dégénératifs dans les tubes nerveux isolés proches à leur arborisation terminale.

On trouve également de grandes différences quant à la neurotisation des étuis individuels placés entre les fibres musculaires. On en trouve complétment dépourvus de fibres régénérées; d'autres, plus nombreux, présentent dans leur intérieur une ou plusieurs fibres (fig. 9), et finalement, une certaine quantitè (très interessante au point de vue du mécanisme de la régénération), ont été envahis par les fibres neuves mais seulement dans certaines régions de leur trajet. Les uns et les autres peuvent être massifs et creux (fig. 10). Cependant il nous a paru que les bandes de Büngner sont particulièrement abondantes dans les tubes isolés depourvus de fibres nerveuses nouvelles; au contraire les étuis contenant des axons semblent perdre très rapidement le protoplasma des bandes, celles-ci etant reduites à des noyaux presque nus s'apuyant sur les fibres nerveuses. Dans la 10, nous montrons deux tubes partant d'un même petit nerf musculaire (il ne renfermait que trois tubes). Remarquons que tandis que la fibre A, contenant un jeune axon, manque de cordon protoplasmique central, ce dernier est très apparent dans la fibre B, non encore neurotisée.

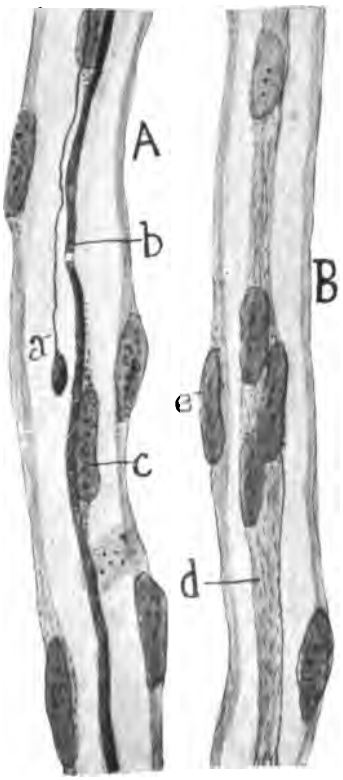


Fig. 10. — Tubes nerveux d'un même nerf musculaire petit. — A, tube qui contient deux fibres; *a*, fine avec sa boule terminale; *b*, grosse; *c*, noyaux residuels du cordon protoplasmique; B, tube vide de fibres; *d*, cordon protoplasmique; *e*, noyaux de la couche de Henle.

En général, la fibre nouvelle suit le même trajet que la gaine ancienne. Pour aprécier la direction de la gaine nous nous guidons par ses divisions qui, comme dans les tubes anciens se dirigent vers la périphérie, tandis que lorsqu'il s'agit de suivre les fibres neuves, nous ne pouvons pas adopter ce criterium, parce que les fibres filles, à trajet rétrograde, sont très nombreuses. Pour remédier à cet inconvénient nous avons recours, comme notre maître, à l'observation des massues terminales placées à l'extremite distale de la fibre: bien entendu, nous ne considérons comme des massues terminales que celles au sujet desquelles la non-section de la fibre ne présentait aucun doute.

Assez nombreuses sont les fibres qui dans l'intérieur des gaines préexistantes ont un trajet rétrograde (figs. 12 et 15). Dans la fig. 12, on voit très clairement ce phénomène parce qu'une massue terminale coincide avec une bifurcation (D) de la gaine ancienne; et dans la fig. 15, la fibre D qui vient de sortir de l'étui donne deux branches, dont l'une va former la plaque E et l'autre en marchant en arrière, rentre dans la gaine même

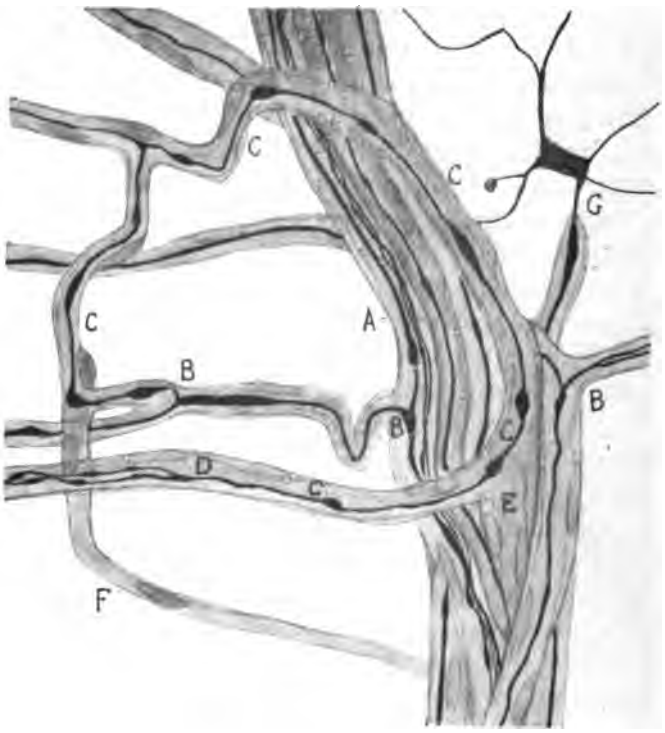


Fig. 11. — Petit nerf musculaire de lapin 3 mois après la section du sciatique; A, étuis qui contient plusieurs fibres; B, bifurcations; C, fibre retrograde, divisé de nouveau en D; E, Gaine ancienne vide qui forme les deux branches par lesquelles chemine la fibre rétrograde C; F, etui vide; G, fibre nue divisée en 4 branches après la formation d'une grosse boule.

(il est très facile de suivre le parcours rétrograde de cette dernière, pendant un long trajet, dans l'intérieur du nerf). Ces fibres rétrogrades se conduisent d'une façon variable. Il en est, qu'après un trajet plus ou moins long, sortent de l'étui et poursuivent leur chemin complètement denudées, jusqu'à arriver à une plaque motrice nouvelle ou à une sphère terminale ; d'autres fibres, pénétrent dans une branche plus elevée de l'étui (également vide), et reprennent leur marche centrifugue; c'est ainsi que la fibre C (fig. 11), fille par bifurcation de la fibre B, qui pé-

netre dans l'étui E, depourvu de fibres centrales, suit un trajet récurrent jusqu'à la división de la gaine vide en E, et resort par l'autre branche D; finalement, des nombreuses branches n'ont pas encore eu le temps de sortir, et alors elles terminent dans l'intérieur de l'étui (au moyen de massues rétrogrades) soit dans les nerfs, soit dans les tubes indépendants. Parfois, entre le trajet centrifugue et le trajet rétrograde, la fibre présente une partie dénudée (fig. 15, D) et il n'est pas difficile de trouver l'endroit par où elle a de nouveau pénétré dans la gaine; mais souvent ce trajet dénudé fait défaut et alors la continuité parfaite des étuis rend impossible la distinction entre la région qui correspond à l'une et à l'autre gaine; néanmoins, par certaines circonstances nous pouvons supposer l'endroit de la jonction; c'est ainsi que pour la fibre C (fig. 11), la continuité parfaite de la direction de l'étui avec l'étui vide F, et la perpendicularité de la fibre E, paraissent indiquer que l'union a eu lieu au point de contact de ces deux tubes. Une même fibre peut former plusieures branches rétrogrades et nous en avons vu une, qui, après avoir abandonné le nerf, lorsque elle était totalement dénudée en plein muscle, se divisait en trois branches récurrentes destinées à occuper un nombre égal d'étuis du même nerf: l'une des trois terminait par une massue, les deux autres se perdaient après avoir parcouru un long trajet. Cependant, pas toutes les fibres rétrogrades pénétrent dans le même nerf; un grand nombre entrent dans des nerfs différents même dans les cas où elles ont fait auparavant un long parcours ou ont pris part à la formation de plusieurs plaques. Tous ces faits sont très intéressants car ils révélent que l'atraction exercée par les plaques musculaires envers ces fibres errantes n'est pas toujours suffisamment énergique pour l'emporter sur celle produite par les gaines anciennes des petits nerfs musculaires.

L'épaisseur des fibres régénérées présente des irregularités bien plus grandes que celle des nerfs; celles-ci offrent quantité de grossisements, épais et irréguliers dans les grosses (fig. 12, F), plus fins et plus réguliers dans les minces (fig. 11, C). Généralement, elles se presentent fortement impregnées, ce qui rend difficile d'y distinguer leur structure, mais dans quelques occasions elle est évidemment réticulaire.

Dans leur marche dans l'intérieur des étuis, les fibres se divisent d'habitude au niveau des bifurcations des gaines, en donnant des branches qui prennent place dans les gaines filles; cette división a lieu presque toujours à l'hauteur des grossisements; il n'est pas rare de trouver des fibres qui à l'endroit où la gaine fille se sépare de la gaine principale, forment un grossisement et suivent leur chemin sans donner aucune branche ou en la donnant très tard. Dans la fig. 12 nous reproduisons deux cas de ce genre: la fibre C a formé un épaississement situé dans la

que dans la partie postérieure (dans le sens de la marche) de la massue se forme une ramification dejà assez compliquée qui pourtant n'a pas encore terminé son évolution ; il est probable que son accroissement progresif fera disparaitre la massue si, comme on peut le supposer, étant donnée la grandeur de cette excroissance, elle n'est pas destinée à continuer son chemin plus longtemps tout en innervant d'autres fibres musculaires. La réalité de ce mécanisme se voit encore confirmée dans la fig. 16, A, où l'on voit la massue correspondante à une fibre nue s'arrêter pour former la plaque et une branche destinée à d'autres régions. Dans H (fig. 15) on aperçoit la massue terminale de la fibre C dont une des branches est allée innerver la plaque voisine B.

En plus de ces plaques innervées par des fibres directes, il en existe encore de pourvues d'une ramification nerveuse, qui provient de certains conducteurs que nous pourrions appeler de transit; dans la fig. 16, B, on voit passer un gros cylindre-axe à côté d'une plaque ancienne, et juste au niveau de l'endroit ont il approche le plus il produit deux petites branches à terminaison annulaire, lesquelles, en se ramifiant, vont s'étendre dans toute la plaque. Un phénomène analogue s'observe dans F de la fig. 14 et dans *d*, de la fig. 12. Lorsque la fibre mère n'a pas de gaine, les branchilles ne rencontrent point d'obstacles pour remplir leur mission; tandis que quand elles sont entourées par la gaine de Henle elles sont forcément obligées de perforer cet étuit. Le plus probable c'est qu'avec le temps ces petites plaques collatérales deviennent moins nombreuses ou subissent des transformations, car l'allongement successif de la fibre leur donne les caractères de plaques terminales.

Toutes les plaques laissent voir sans qu'on puisse conserver nul doute à cet égard, l'aspect de la ramification d'une fibre, et dans plusieurs centaines de plaques parfaitement imprégnées nous n'avons jamais rencontre une anastomose entre les branchilles de l'arborisation ni aucune discontinuité de la substance argentophile ou neurofibrillaire. Cette disposition qui reproduit la disposition normale des plaques, contredit d'une manière absolue les affirmations de Galeotti et Levi (1). Ces auteurs ont étudié à l'aide du chlorure d'or la régénération des terminaisons motrices dans la queue du lézard restaurée après la section. Comme partisans du polygénisme, ils croyaient que les petits nerfs musculaires se forment à l'aide de chaines de neuroblastes issus de la partie saine, isolés les uns des autres au commencement et plus tard rassemblés en cordon continu; ce cordon secrète dans sa periphérie la gaine de Schwann et dans son centre et d'une façon continue la substance conductrice qui en s'unissant

(1) *Galeotti et Levi*: Ueber die Neubildung der nervösen Elemente in den wiedererzeugtem Muskelgewebe. *Beitr. z. path. Anat. und allg. Path.*, 1894.

leurs terminaisons musculaires correspondantes, dont nous allons bientôt nous occuper; mais un nombre très grand aussi ne sont pas encore arrivées à destination et se terminent par des massues dans les étuis libres ou dehors d'eux. La terminaison dans l'intérieur des étuis apparait dans nos preparations d'une façon qui n'offre plus prise au doute, et dont les dessins A (fig. 9), B, D et E de la fig. 12 et H de la fig. 15, ne sont qu'une pâle reproduction de la réalité. Certains étuis presentant à leur intérieur une fibre régénérée, perdent cette fibre après un parcours variable sous forme de transformation en massue; tandis que les gaines complètement vides suivent leur chemin pendant un long trajet. Ce dernier fait, sa fréquence et son evidence, ne nous permettent pas de douter un moment de ce que la massue soit la terminaison de la fibre. D'autres fibres, abandonnent toute sorte de gaine, cheminent entre les fibres musculaires en faisant toutes sortes de détours et finalement se terminent en un bouton également nu.

Le volume des massues terminales est proportionnel à l'épaisseur des fibres qui les forment; celles là apparaissent uniformement teintes en noir et montrent une structure réticulaire plus ou moins évidente. Nous avons aperçu aussi quelques massues arretées avec réticulum central dilaté et couche protoplasmique périphérique; non obstant, de même que dans les gros nerfs, dans les petits, presque toutes les massues que nous rencontrions à cette date étaint des massues arretées; leur nombre diminuait à mesure que nous aprochions du muscle pour être excessivement restreint dans les étuis isolés.

Finalement, nous répeterons encore, que toutes les fibres neuves deviennent à la fin nues pour former les terminaisons, et la cause en est due à l'interruption de la continuité entre les gaines et les plaques anciennes, entre lesquelles existe un espace plus ou moins grand, ce qui fait que l'étendue dénudée de la fibre varie extraordinairement; on en trouve qui, seulement un peu avant de leur entrée dans la plaque, abandonnent la gaine (fig. 16, D) tandis que d'autres parcourent des longs trajets dans un état de nudité (fig. 16, A). Les gaines pleines peuvent terminer par un bout fermé (fig. 14) ou par un bout ouvert (fig. 15, D). Les gaines vides peuvent terminer d'une façon analogue, avec la particularité que plus nous approchons de leur extrémité, généralement fermée, plus grande est l'épaisseur de leurs cellules. Dans certains cas, nous avons trouvé de gaines de Henle vides avec de signes de désagrégation à leur extrêmité libre. Peut être tous les étuis isolés de ce genre, c'est-à-dire non neurotisés, sont voués à la destruction. Dans la fig. 13 nous montrons une gaine vide dont l'extrêmité periphérique apparait brusquement interompue et avec indices de désagrégation. Il s'agissait d'une

gaine fille naissant d'un tube dans l'intérieur duquel siégeait un axon néoformé.

Pas toutes les fibres sortent de leurs étuis par leur extrémité; il existe des collatérales qui sortent directement en le traversant, et on trouve même des branches terminales qui perforent la paroi de l'étui pour sortir et laissent le reste du tube dépourvu de fibre, au moins par le moment, car plus tard, cette même fibre va émettre une collatérale qui continuéra son chemin (fig. 16, D).

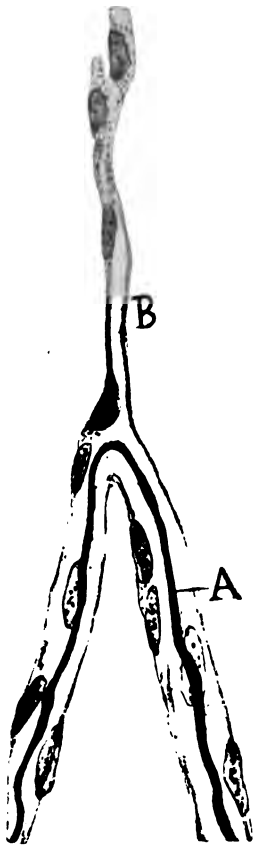

Fig. 13. — Tube nerveux isolé. — A, fibre régénérée; B, branche fille de la gaine ancienne comme désagregée a son bout.

Ces fibres et ces masses nues, sans le moindre reste d'un cortège de noyaux qui pourraient rappeler les chaines de neuroblastes supposés par certains auteurs, constituent un argument sans réplique contre les polygénistes, et en faveur de l'accroissement centrifugue continuel. Ces faits servent en même temps à réfuter l'opinion de Bethe qui pretend que les massues peuvent être un produit de ses neuroblastes, car si notre maître dans ses premiers travaux a trouvé ces massues entourées par une couche de cellules adventices, plus tard, dans ses dernières études sur les premières phases, il les a trouvées pendant les deux ou trois premièrs jours, absolument nues. C'est aussi l'avis de Perroncito qui a étudie très attentivement les phases precoces de la régénération des nerfs. Nous n'avons pas pu surprendre aucune des phases de formation décrites par eux, quoique nous ayons observé un grand nombre de fibres en voie de régénération, comme le prouve le fait que la fibre prend une place dans une partie de la gaine, tandis que le reste de celle-ci apparait complètement vide sans la moindre trace de substance fibrillaire.

*Terminaisons motrices.* — Quelque temps après la section du nerf sciatique, on commence à observer dans les muscles que nous étudions, des phénomènes d'atrophie, qui, dans leurs lignes générales coïncident avec les signes décrits par les auteurs qui se sont occupés des altérations des muscles consécutives à la section des nerfs (Vulpian, Morpurgo, Ba-

binsky, etc.). Quoique ces perturbations ne sont pas simultanées dans toutes les fibres musculaires, néanmoins, l'ordre qu'elles suivent en général est le suivant: amincissement, prolifération nucléaire, tumefaction trouble, fragmentation, désintegration cellulaire et phénomènes dégénératifs. L'amincissement, qui peut être constaté déjà quelques jours après la section, et les phénomènenes dégénératifs qui sont très rares dans ce genre d'atrophies et que dans nos preparations de trois mois et trois mois et demi, à une époque où la régénération était très avancée, n'ont pas encore paru et partant n'apparaitront plus, n'ont que peu d'importance pour notre étude. A notre point de vue, les autres altérations se rattachant aux noyaux et au protoplasma sont bien plus intéressantes car elles répercutent aussi dans la plaque motrice. Ces altérations peuvent s'étudier facilement chez le lapin trois mois après la section.

La prolifération nucléaire est extraordinairement abondante et donne lieu à la formation d'une grande quantité de noyaux distribués en une couche périphérique et très souvent associés en groupes assez grands. Dans les plaques motrices vieilles cette multiplication nucléaire n'est pas si active.

Il existe des fibres qui présentent plusieurs noyaux, mais qui néanmoins conservent parfaitement la substance striée (figs. 15 et 16); non obstant dans la plupart des fibres, la grande quantité de protoplasma accumulé entre les fibrilles, exagère la striation longitudinale et dans la périphérie elle forme une couche épaisse qui ne laisse pas voir clairement la striation transversale. Un grand nombre de faisceaux musculaires ont perdu leur striation est se sont partant transformés en un épais cordon qu'on pourrait comparer aux corpuscules musculaires de l'embryon.

De nombreuses fibres à aspect trouble apparaissent dechirées en plusieurs endroits; parfois les fragments sont des morceaux du protoplasma périphérique qui entraine quelques noyaux, mais plus souvent c'est la totalité de la fibre, plus ou moins amincie, qui se rompt (fig. 11), avec la particularité que dans quantité de ces déchirures on rencontre des amas de noyaux. La desintégration cellulaire a lieu souvent par exfoliation de la couche protoplasmique périphérique, c'est-a-dire, par la séparation d'un noyau d'avec la portion de protoplasma qui lui correspond.

Les vieilles plaques motrices qui appartiennent à toutes ces fibres musculaires se conservent assez bien, de telle façon qu'il est facile de les reconnaître car elles n'offrent d'autre altération qu'une augmentation de la substance fondamentale de la plaque et par consequent celle-ci apparait trouble. Dans les fibres musculaires avec tuméfaction trouble, très avancée, il est impossible de séparer la plaque du reste de la matière protoplasmique et elle ne peut se reconnaître que par un certain grossi-

sement localisé. Parfois, en etudiant des coupes épaisses comme celles que nous pratiquons, il nous a été donné de trouver des amas de protoplasma avec des plaques motrices totalement séparées de leurs fibres respectives (fig. 14, D).

Sur ces plaques qui persistent vont terminer les fibres régénérées pour former les ramifications nouvelles. Il n'existe pas, donc de véritable néoformation de plaques, car lorsque, après la section, la régénération des nerfs a lieu rapidement il existe encore tous les elements de l'appareil terminal sauf les branches de l'axone. Nous croyons qu'il est très vraisemblable que les fibres soient attirées par une substance chimiotactique que les plaques ont laissé en liberté. Néanmoins cette action pourrait ne pas être exclusive. En effet, il se pourrait aussi que cette attraction soit également excercée par les amas nucléaires ordinaires issus de la prolifération des cellules de Schultze, puisqu'il n'est pas rare de trouver des fibres nouvelles, plus ou moins ramifiés, tout près de ces amas nucléaires qui n'appartiennent pas aux plaques. Cela apparait très probable si nous tenons compte du fait que lorsque les fibres traversent ces amas nucleaires elles se dilatent, leur reticulum devient bien plus visible, et surtout qu'elles forment plusieurs ramilles collatérales comme si la fibre était soumise dans cette région, à des attractions multiples.

Krause (1) qui a été un des premiers qui s'est occupé de la génèse des plaques motrices, affirme que les fibres s'approchent aux aglomerations de noyaux, qu'il considerè comme étant en dehors du sarcolemme, fait, celui-ci très difficile à déterminer. Probablement, comme le suppose Arndt (2), les noyaux et la substance fondamentale sont des restes du protoplasma primitif de la fibre musculaire embryonnarie, et cette hypothèse est parfaitement d'accord avec la fusion et la continuation de la substance granuleuse de la plaque avec la matiere qui déborde des cellules de Schultze hypertrophiées que l'on observe dans les cas d'atrophie musculaire par section nerveuse. Mais du moment où nos observations sur cette question de l'atrophie musculaire sont insuffisantes, nous nous bornerons a décrire les faits relationnés avec le sujet dont nous nous occupons. En écartant donc la question de s'il existe une néoformation des plaques, nous pouvons affirmer que toutes ou presque toutes les plaques anciennes se conservent et qu'elles attirent, en agissant par chimiotaxis, les fibres nerveuses jeunes, et ainsi se régénère le seul facteur qui fait défaut dans l'ancienne terminaison. Il est très possible que l'arrivée des

(1) *Krause:* Ueber die Nervenendigung innerhalt der motorischen Endplatte. *Arch. f. mikrosk. Anat. und Pys., 1868.*

(2) *Arndt:* Untersuchungen über die Endigungen der Nerven in den quergestreiften Muskelfasern. *Arch. f. mikrosk Anat. und Phys.*, Ed. XXX.

nouvelles fibres empêche la destruction de la plaque, car probablement la destruction des corpuscules musculaires, qui plusieurs mois après l'operation n'ont pas reussi a être innervés, devient definitive.

La façon de se distribuer des fibres nouvelles dans les territoires non innervés offre un contraste frappant avec l'état normal, et elle suffirait à elle seule à caractériser un district nerveux régénéré; dans le muscle normal, les nerfs deviennent de plus en plus petits et nombreux par separation de leurs fibres ou par division, en se réduisant en dernier lieu en un petit faisceau qui, à son tour, se décompose en laissant en liberté ses tubes constitutifs, dont chacun prendra soin des besoins d'une des fibres proches en formant une seule plaque. Comme nous disions dans notre premier travail sur les terminaisons motrices normales, jamais nous n'avons pu surprende, dans des centaines de plaques parfaitement imprégnées, une seule fibre terminale capable de générer deux plaques par émission de collatérales. C'est le contraire qu'on observe dans le muscles en voie de régénération; les fibres qui forment plusieurs plaques sont nombreuses et elles y parviennet de deux façons: d'après l'une on recontre des fibres nues qui en sortant de la gaine forment une arborisation dont chacune des branches génère une plaque différente (fig. 11); d'après l'autre façon, qui est plus fréquente, on observe une fibre qui avant de terminer parcourt un long trajet en fournissant une grande quantité de plaques collatérales. Entre ces deux manières on rencontre toute sorte de formes de passage. Dans la fig. 15 on a reproduit une fibre C qui forme deux plaques et toutes les fibres de la fig. 16 en forment plusieurs, avant ou après.

Il n'est pas difficile de se donner une explication satisfaisante de ces différences entre les phénomènes normaux et pathologiques, surtout après les travaux de notre maitre. Dans la génèse des muscles il est certain qu'il existe un parallélisme entre le développement des fibres musculaires et des fibres nerveuses, et il existe une réelle proportionalité entre le nombre de celles-la; par contre, dans les territoires nerveux violemment privés de leur innervation il parvient une quantité de fibres moins grande qu'il y en avait comme le prouvent les nombreuses gaines vides; et en outre les fibres n'arrivent pas simultanément, mais au contraire par poussées selon la nature des obstacles qu'elles ont eu à vaincre. De plus, comme les vieilles plaques et probablement aussi les amas nucléaires envoient continuellement dans toutes les directions une grande quantité de substances chimiotactiques, on peut très bien expliquer les chemins si capricieux que suivent les fibres nues et la distribution de la même fibre en plusieurs plaques. Malgré cette complication d'attractions nous n'avons jamais pu trouver une plaque où aboutissent deux fibres différentes; on dirait que

que dans la partie postérieure (dans le sens de la marche) de la massue se forme une ramification dejà assez compliquée qui pourtant n'a pas encore terminé son évolution ; il est probable que son accroissement progresif fera disparaitre la massue si, comme on peut le supposer, étant donnée la grandeur de cette excroissance, elle n'est pas destinée à continuer son chemin plus longtemps tout en innervant d'autres fibres musculaires. La réalité de ce mécanisme se voit encore confirmée dans la fig. 16, A, où l'on voit la massue correspondante à une fibre nue s'arrêter pour former la plaque et une branche destinée à d'autres régions. Dans H (fig. 15) on aperçoit la massue terminale de la fibre C dont une des branches est allée innerver la plaque voisine B.

En plus de ces plaques innervées par des fibres directes, il en existe encore de pourvues d'une ramification nerveuse, qui provient de certains conducteurs que nous pourrions appeler de transit; dans la fig. 16, B, on voit passer un gros cylindre-axe à côté d'une plaque ancienne, et juste au niveau de l'endroit ont il approche le plus il produit deux petites branches à terminaison annulaire, lesquelles, en se ramifiant, vont s'étendre dans toute la plaque. Un phénomène analogue s'observe dans F de la fig. 14 et dans *d*, de la fig. 12. Lorsque la fibre mère n'a pas de gaine, les branchilles ne rencontrent point d'obstacles pour remplir leur mission; tandis que quand elles sont entourées par la gaine de Henle elles sont forcément obligées de perforer cet étuit. Le plus probable c'est qu'avec le temps ces petites plaques collatérales deviennent moins nombreuses ou subissent des transformations, car l'allongement successif de la fibre leur donne les caractères de plaques terminales.

Toutes les plaques laissent voir sans qu'on puisse conserver nul doute à cet égard, l'aspect de la ramification d'une fibre, et dans plusieurs centaines de plaques parfaitement imprégnées nous n'avons jamais rencontre une anastomose entre les branchilles de l'arborisation ni aucune discontinuité de la substance argentophile ou neurofibrillaire. Cette disposition qui reproduit la disposition normale des plaques, contredit d'une manière absolue les affirmations de Galeotti et Levi (1). Ces auteurs ont étudié à l'aide du chlorure d'or la régénération des terminaisons motrices dans la queue du lézard restaurée après la section. Comme partisans du polygénisme, ils croyaient que les petits nerfs musculaires se forment à l'aide de chaines de neuroblastes issus de la partie saine, isolés les uns des autres au commencement et plus tard rassemblés en cordon continu; ce cordon secrète dans sa periphérie la gaine de Schwann et dans son centre et d'une façon continue la substance conductrice qui en s'unissant

(1) *Galeotti et Levi*: Ueber die Neubildung der nervösen Elemente in den wiedererzeugtem Muskelgewebe. *Beitr. z. path. Anat. und allg. Path.*, 1894.

anneau neurofibrillaire pareil à celui que Perroncito, Cajal et Marinesco ont décrit dans le bout central des nerfs régénérés; plus tard, le pédicule qui soutient la petite excroissance s'allonge et finalement des nouvelles branches surgissent, soit de la massue qui disparait progresivement, soit des premiers prolongements, jusqu'a donner lieu à la production d'une ramification comparable à la ramification normale et dont les dernières branchilles ont toujours à leur bout des épaisissemets reticulés ou en forme d'anneaux. Il est clair que cette description est une interprétation des formes de passage, puisqu'il est impossible d'observer directement chez

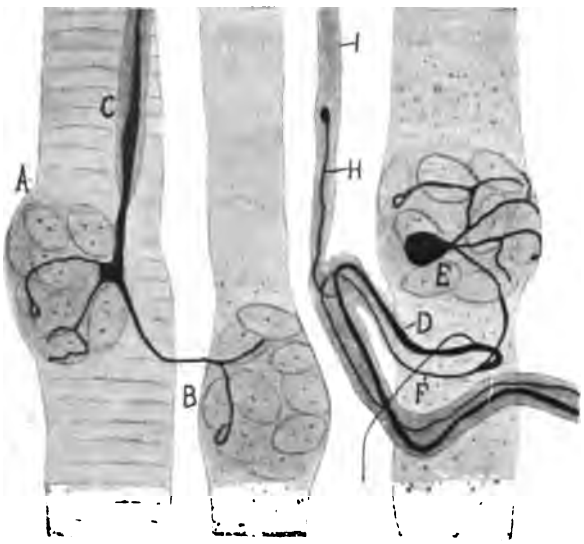


**Fig. 15. — Trois plaques motrices régénérées. A et B, plaques motrices formées par la même fibre C; D, fibre que forme la plaque motrice E et la fibre retrograde F; H, branche collaterale qui marche par la gaine vide I, en finissant par une petite massue.**

le vivant la façon de se former de l'arborisation. Ces formes de passage, grâce auxquelles il est possible de reconstituer complètement le processus, apparaissent clairement dans les bonnes impregnations d'après la méthode au nitrate d'argent réduit.

Dans la fig. 14, la plaque E, laisse voir parfaitement la massue terminale qui n'a pas encore commencé à se ramifier; dans H, elle a dejà donné une ramille perceptible à la base de la massue ; dans D et F l'évolution est plus avancée, et finalement en C il existe une complication comparable à celle que l'on rencontre dans les plaques normales adultes. La plaque D de la fig. 16, formée par une massue divisée en trois branches est aussi un bel exemple de ce mécanisme, et finalement la plaque E (fig. 15) nous montre une très intéressante forme de passage : on peut observer,

que dans la partie postérieure (dans le sens de la marche) de la massue se forme une ramification dejà assez compliquée qui pourtant n'a pas encore terminé son évolution ; il est probable que son accroissement progresif fera disparaitre la massue si, comme on peut le supposer, étant donnée la grandeur de cette excroissance, elle n'est pas destinée à continuer son chemin plus longtemps tout en innervant d'autres fibres musculaires. La réalité de ce mécanisme se voit encore confirmée dans la fig. 16, A, où l'on voit la massue correspondante à une fibre nue s'arrêter pour former la plaque et une branche destinée à d'autres régions. Dans H (fig. 15) on aperçoit la massue terminale de la fibre C dont une des branches est allée innerver la plaque voisine B.

En plus de ces plaques innervées par des fibres directes, il en existe encore de pourvues d'une ramification nerveuse, qui provient de certains conducteurs que nous pourrions appeler de transit; dans la fig. 16, B, on voit passer un gros cylindre-axe à côté d'une plaque ancienne, et juste au niveau de l'endroit ont il approche le plus il produit deux petites branches à terminaison annulaire, lesquelles, en se ramifiant, vont s'étendre dans toute la plaque. Un phénomène analogue s'observe dans F de la fig. 14 et dans *d*, de la fig. 12. Lorsque la fibre mère n'a pas de gaine, les branchilles ne rencontrent point d'obstacles pour remplir leur mission; tandis que quand elles sont entourées par la gaine de Henle elles sont forcément obligées de perforer cet étuit. Le plus probable c'est qu'avec le temps ces petites plaques collatérales deviennent moins nombreuses ou subissent des transformations, car l'allongement successif de la fibre leur donne les caractères de plaques terminales.

Toutes les plaques laissent voir sans qu'on puisse conserver nul doute à cet égard, l'aspect de la ramification d'une fibre, et dans plusieurs centaines de plaques parfaitement imprégnées nous n'avons jamais rencontre une anastomose entre les branchilles de l'arborisation ni aucune discontinuité de la substance argentophile ou neurofibrillaire. Cette disposition qui reproduit la disposition normale des plaques, contredit d'une manière absolue les affirmations de Galeotti et Levi (1). Ces auteurs ont étudié à l'aide du chlorure d'or la régénération des terminaisons motrices dans la queue du lézard restaurée après la section. Comme partisans du polygénisme, ils croyaient que les petits nerfs musculaires se forment à l'aide de chaines de neuroblastes issus de la partie saine, isolés les uns des autres au commencement et plus tard rassemblés en cordon continu; ce cordon secrète dans sa periphérie la gaine de Schwann et dans son centre et d'une façon continue la substance conductrice qui en s'unissant

(1) *Galeotti et Levi*: Ueber die Neubildung der nervösen Elemente in den wiedererzeugtem Muskelgewebe. *Beitr. z. path. Anat. und allg. Path.*, 1894.

plus tard, génère un axone non interrompu. Ces chaines de neuroblastes croissent vers le muscle jusqu'à ce que leur cellule terminale se mette en contact avec une fibre musculaire, laquelle étant plus avancée dans son developpement, présente un axe protoplasmique avec des noyaux, une masse extérieure de substance striée et finalement dans sa partie exterieure certains noyaux spéciaux (*Randkerne*, issus des sarcoplastiques primitifs) différentiés pour former la substance fondamentale (*Sohle*) de la plaque. Le neuroblaste final de la chaine s'aproche d'un de ces noyaux ou d'un amas de deux ou trois formés par la partition d'un, et s'y

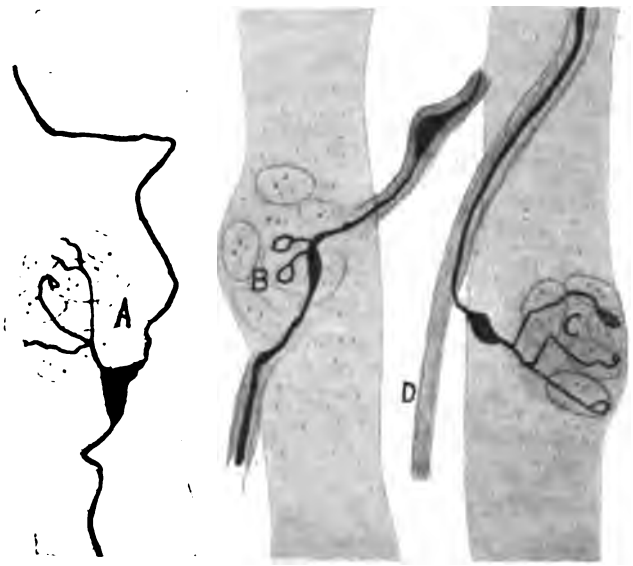


**Fig. 16. — Plaques motrices régénérées. A, plaque collaterale produit par une fibre nerveuse nue; B, plaque collaterale qui commence; D, étue vide qui contient une fibre nerveuse qui l'abandonne pour former la plaque C.**

attache si fortement qu'il n'est pas possible de l'en séparer par la dissociation avec des aiguilles ni en exerçant des pressions avec la lamelle sur la lame; après, il se divise en deux et plus tard en plus grand nombre, et chacun d'eux secrète la substance nerveuse correspondante sous forme d'un anneau avec des expansions qui s'anastomosent avec les expansions voisines; plus tard, les noyaux souffrent une déscentralisation c'est-à-dire, se séparent de la substance conductrice jusqu'à un tel point, que parfois ils perdent toutes les relations de dépendance, et ainsi forment les noyaux de l'arborisation de Ranvier. En attendant, les noyaux de provenance musculaire se multiplient et secrètent la substance fondamentale ou granuleuse. Selon ces savants la formation de la matière nerveuse serait simultanée dans la plaque et dans le nerf.

Il n'est nul besoin de dire que nous n'avons pas pu confirmer cette description de Galeotti et Levi, en ce qui se rattache à la restauration de l'arborisation, qui est la seule chose qui est néoformée dans les muscles du lapin après la section nerveuse. Dans nos préparations nous ne rencontrons pas une seule plaque où les branches nerveuses sortent de cellules, ni soient en discontinuité avec l'axone afférent; de même, il nous a été impossible de trouver des anastomoses ni des chaines de neuroblastes dans n'importe quelle phase de la régénération de l'arborisation terminale. Nous rappelerons en outre, comme nous l'avons indiqué ci-dessus, qu'une grande partie des fibres jeunes qui circulent entre les éléments musculaires apparaissent totalement nues et sans relations avec aucune cellule. Nous ajouterons encore, que les nerfs se régénèrent avant les plaques et que dans nos préparations les fibres jeunes croissent dans un sens centrifuge en assaillant la substance granuleuse et les noyaux de l'ancienne terminaison à une epoque où ces facteurs ne donnent pas encore signe d'un processus progressif. Nous croyons donc, que dans cette question Galeotti et Levi ont été induits en erreur par les révélations incomplètes du chlorure d'or, méthode dont nous croyons avoir demontré les inconvenients dans un autre travail (1).

*Lapin, deux mois et demi et trois mois et demi après la section.*—Tous les faits que nous venons d'exposer se rapportent au lapin trois mois après la section. Si nous les étudions deux mois et demi et trois mois et demi après l'opération nous voyons aparaitre des différences qui viennent à l'appui de tout ce que nous venons de décrire, ce qui somme toute, n'est que la confirmation de tout ce que l'on pouvait supposer après les notables travaux de Cajal, Perroncito, Lugaro et Marinesco sur la régénération nerveuse. Deux mois et demi après la section, les fibres sont seulement arrivées aux gros troncs nerveux où elles sont bien visibles avec leurs massues et tous les caractères décrits au bout de trois mois; mais nous n'avons pas rencontré une seule fibre qui soit parvenue aux nerfs moyens et petits ni aux plaques. Par contre, trois mois à trois mois demi après l'opèration, la régénération est notablement avancée; presque toutes les massues des nerfs nous montrent les caractères des massues arrêtées, et ce n'est que dans les fibres isolées que l'on peut encore trouver quelque massue normale, quoique la plupart soient des massues egarées et inmoviles; les plaques motrices, très avancées dans leur régenération présentent une ramification assez compliquée mais toujours sans anastomoses ni dechirures et dont les branches sont garnies de petits boutons ou anneaux; enfin la plupart des fibres musculaires apparaissent

(1) *F. Tello*: Terminaciones sensitivas en los pelos y otros órganos. *Trab. del Lab. de Investigaciones biológicas*, 1905, fasc. 1 et 2.

déjà sous un aspect presque normal. Cependant à cette epoque on rencontre encore dans les nerfs des étuis vides, ce qui prouve que la régénération n'a été pas complète.

Les observations de Cajal ont demontré que le bout periphérique commence à avoir des fibres issues du bout central pendant la seconde semaine après la section, et qu'ultérieurement l'exode fibrillaire avance pendant les deux ou trois mois qui suivaient l'opération, quoique les fibres nouvelles soient toujours plus nombreuses dans le bout central que dans le bout periphérique. Nos études nous permettent d'ajouter que les jeunes fibres assaillent le muscle environ deux mois et demi après la section, et que depuis lors, pendant encore un mois et demi, elles continuent à s'y distribuer.

*Régénération des plaques chez les lapins âgés de peu de jours.*—Pour vérifier la plus grande activité de la régénération chez les animaux de peu de jours (célerité qui est très rationelle et admise par tous les auteurs) nous avons pratiqué la section du sciatique dans des lapins de deux jours et nous avons sacrifié ces animaux un mois et demi à deux moix après. A cette date ils présentent déjà des nouveaux conducteurs dans les muscles ; nous ne les décrivons pas car leurs propriétés coincident avec celles des nerfs neoformés des animaux adultes.

La seule particularité sur laquelle il est nécessaire d'attirer l'attention est la grande différence d'épaisseur entre les fibres musculaires; car à côté de quelques unes dont l'èpaisseur correspond à l'âge de l'animal on en trouve d'autres extrêmement minces, pas plus grosses qu'au moment de la naissance, et dispossées en faisceaux. Il nous a été jusqu'à présent impossible de déterminer s'il s'agit de fibres dont le developpement a été arrêté par la section du nerf, ou si elles sont le résultat d'une division longitudinale des fibres normales faisant partie du processus de régénération.

Nous pouvons résumer comme suit les faits les plus importants que nous venons de décrire:

1.° Les fibres nerveuses des muscles et des terminaisons motrices séparées de leurs centres trophiques dégénèrent en un laps de temps qui commence 12 à 14 heures après la section et termine par la réabsorption totale des restes des fibres dégénérées; cette reabsortion s'effectue dans deux jours et demi dans les plaques et au bout de deux ou trois jours jusqu'à un mois ou davantage, dans les fibres nerveuses, selon l'épaisseur des nerfs.

2.° Les phases par lesquelles passe la dégénération (elles sont les mêmes dans les nerfs et dans les plaques) sont les suivantes : hypertrophie

de l'arborisation et des neurofibrilles, surcoloration de la substance plasmatique interfibrillaire et aspect granuleux de la matière argentophile, décomposition de celle-ci en grumeaux, et finalement fragmentation des branches.

3.° Tous les restes sont détruits, dans les plaques, peut-être par digestion de la substance granuleuse et des noyaux; dans les nerfs (d'après une idée de Marinesco), par les cellules de Schwann transformées en bandes de Büngner; dans les tubes isoles de même que dans les plaques, toutes ces modifications ont lieu très rapidement.

4.° Certaines fibres, qui peuvent résister 48 heures, souffrent dans leurs plaques un retour a l'état embryonnaire et par conséquent, au lieu de montrer une ramification désagrégée, laissent voir une sphère terminale tardivement détruite. Ce phénomène peut se comparer à la reaction neoformative fruste signalée par Perroncito et Cajal dans certaines fibres du bout periphérique des nerfs coupés.

5.° Chez les animaux à sang froid, la dégénération se présente sous une forme analogue quoique un peu plus retardée dans son évolution.

6.° Les fibres régénérés issues du bout central commencent à arriver au muscle à peu pres deux mois et demi après l'operation chez les lapins de deux à trois mois, et un mois ou un mois et demi après la section, chez les lapins nouveau-nés.

7.° Les fibres régénérés marchent dans les étuis vieux, probablement attirées (comme le supposent Cajal, Lugaro et Marinesco) par des substances chimiotactiques positives produites par les cellules de Schwann. Ces fibres se terminent toujours par des massues.

8.° Les jeunes fibres se divisent, à plusieurs reprises, en formant un grand nombre de fibres-filles, qui, parfois, s'éloignent pour continuer leur chemin dans des étuis différents, mais souvent elles suivent un long parcours dans l'intérieur de la même gaine. A la fin, ces conducteurs cessent d'être couverts par une gaine et ils arrivent en contact avec la fibre musculaire, dans laquelle elles se terminent par un bouton d'accroissement. De la substance de se bouton se produit l'arborisation de la plaque.

9.° Chaque nouvelle fibre donne naissance à un grand nombre de plaques, soit collatérales soit terminales, ce qui confirme le fait qu'il n'arrive au muscle qu'une faible quantité de tubes nerveux, et qui ce petit nombre est censé d'inerver la totalité des fibres musculaires.

10. Les noyaux et la substance granuleuse des plaques primitives se conservent avec des variations sans importance, et ils attirent par chimiotaxis une des nouvelles fibres arrivées des nerfs musculaires. Une fois que la sphère terminale est parvenue à la substance granuleuse, elle se divise en une ramification de plus en plus compliquée.

11. Quelques fibres, avant de se mettre en contact avec les plaques correspondantes, rebroussent chemin, attirées de nouveau par les étuis orientateurs ; est ainsi qui elles penètrent encore une fois dans la même gaine de Henle ou dans une autre suivant un trajet très compliqué. Ces hésitations et cet égarement des fibres s'explique par l'abondance et la complexité des courants chimiotactiques.

12. Du moment que nous n'avons par surpris de solutions de continuité ni d'anastomoses dans les fibres terminales nues ni dans la plaque motrice, mais au contraire que nous avons toujours trouvé des conducteurs continus qui faisaient suite aux conducteurs des gros nerfs et aux nerfs de la cicatrice, nous nous rangeons sans aucune réserve à la doctrine wallerienne soutenue ces dernieres années par Münzer, Kölliker, Halliburton, Mott, Langley, Purpura, Cajal, Perroncito, Lugaro, Marinesco et Minea, Krasin, et beaucoup d'autres.

# L'APPAREIL RETICULAIRE DE GOLGI-HOLMGREN

## COLORÉ PAR LE NITRATE D'ARGENT

PAR

S. R. CAJAL

---

En employant la première formule du procédé au nitrate d'argent réduit, on peut obtenir l'impregnation des conduits de Golgi-Holmgren; mais cette réaction est très aléatoire et inconstante (1). Elle ne réussit avec sureté que dans les ganglions et les épithéliums de quelques invertébrés (*lumbricus* &.) et dans l'epithélium de l'intestin des mammifères nouveau-nés (cobaye, chat &.). Dans les centres nerveux des vertébrés seulement Athias, a obtenu après nous, quelques resultats favorables (2).

Tout dermièrement, en faisant usage de la formule avec fixation préalable au formol (3) nous avons réussi à colorer l'appareil de Golgi-Holmgren dans les cellules des ganglions et de la moëlle épinière du chien et du chat nouveau-nés ou âgés de quelques jours. Pareillement à la méthode de Golgi ou à celle de Golgi Veratti, la réaction n'est pas suffisamment énergique et constante que dans les jeunes animaux. A mesure que l'animal augmente en âge, l'imprégnation devient de plus en plus pâle et défectueuse.

Voici le *modus operandi*.

1. Les morceaux de tissu nerveux sont plongés, pendant 24 heures, dans le liquide fixateur suivant:

| | |
|---|---|
| Formol | 10 grammes. |
| Eau distillée | 100 — |

2. Ensuite ils sont lavées durant 4 heures dans de l'éau courrante pour en extraire le formol, et après ils sont inmergées dans la solution de nitrate de argent (1,50 — 3 por 100), dans laquelle ils séjourneront

(1) *Cajal:* Un sencillo método de coloración selectiva del retículo protoplasmático, etc. *Trab. del Lab. de Inv. biol.* Tomo II, 1903.

(2) *Athias:* Anat da cellula nervosa, 1905. Lisboa.

(3) *Cajal:* Algunos métodos de coloración de los cilindros-ejes, neurofibrillas, etc. *Trab. del Lab. de Inv. biol.* Tomo III, fasc. 1, 1904.

de 3 à 5 jours. Avant de passer au bain argentique, ils peuvent être durcis pendant un jour dans l'alcool, ce qui évite le lavage préalable.

3. Réduction, comme d'ordinaire, dans le bain pyrogalligue-formolique. Deshidratation et enrobage en celloidine.

Cette formule, indiquée par nous lors de la description de notre procédé d'imprégnation des neurofibrilles, est presque identique au procédé recommandé recemment par Levaiditi pour la démonstration des *spirochetes* de la syphilis (1).

En ce qui concerne la coloration des neurofibrilles et des fibres nerveuses, cette formule est très inférieure à la première (fixation directe dans le nitrate de argent) et à celles à fixation préalable dans l'alcool seul ou ammoniacal. En compensation, la réaction porte avec absolute regularité sur les nucleoles, qui se colorent même dans les figures mitosiques (embryon du poulet &.) et sur les cellules du tissu conjonctif, qui fixent avec certaine intensité le depôt métallique. En outre, la coloration s'obtient sur les fibres collagènes de ce dernier tissu, dont l'évolution embryonnaire peut s'etudier très commodement.

On peut aussi tirer profit d'une curieuse propiété de cette réaction. Le tissu conjonctif, dont les cellules se montrent souvent à peine colorées, attirent fort vivement les anilines basiques, particuliérement la safranine, la thyonine, le bleu de methyléne &. A notre avis, le faible dêpot d'argent colloidal, de nuance jaune, qui colore les cellules constitue un excellent mordant des anilines basiques, lesquelles se fixent très selectivement sur le protoplasma et sur les noyaux. Ainsi un réseau de cellules conectives de l'embryon du poulet (3 à 6 jours d'incubation) impregné en jaune paille, se transforme, en présence de la safranine, en un magnifique réticulum coloré en rouge intense. Les fibres conectives en voie de formation, gagnent aussi notablement en vigueur.

C'est à cause de ces avantages que nous employons souvent cette reaction argentique comme une opération préalable de la coloration par les anilines basiques de plusieurs tissus normaux et pathologiques.

Quant aux conduits de Golgi-Holmgren de la moelle épinière, cette méthode donne une image pareille à celle decrite par le savant de Pavia dans une de ses très intéresantes communications (2). En éffet, on peut voir dans la fig. 1 que les fibres de l'appareil réticulaire interne apparaissent comme des tubes présentant des portion dilatées, alternant avec

(1) En éffet, la modification proposée par ce savant consiste tout simplement en traitér les tissus après durcissement dans le formol, par l'alcohol. Dans la pluspart des cas l'emploi de cete fixation complementaire n'est pas nécessaire.

(2) *G. Golgi*: Sur la structure des cellules nerveuses de la moelle épinière. *Cinquantenaire de la Societé de Biol. Vol. Jubilaire*, 1899.

des segments si minces qu'ils sont à peine perceptibles ; le reseau s'étend presque à la totalité du corps cellulaire sans laisser à la périphérie qu'une mince couche libre et envoyant aux dendrites une ou deux branches términées en cul de sac (fig. 1).

Ainsi que Golgi l'a fait remarquer, la richesse et la complication des travées du réticulum varient selon la dimension de la neurone. Tandis que dans les cellules motrices ce réseau est très étendu et compliqué, (fig. 1, A) dans les petites neurones de la moelle il se réduit à quelques anses variqueuses anastomosées. Dans certains éléments, le système tu-

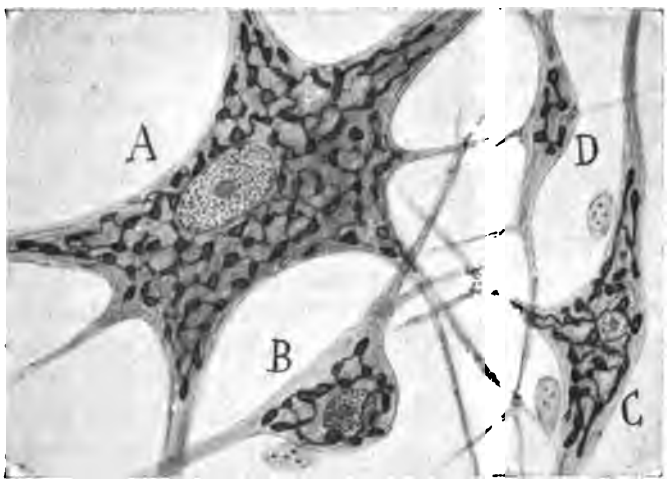


**Fig. 1.** — Cellules nerveuses de la moelle épinière du chien âgé de huit jours A, Grosse cellule funiculaire; B, C, D, Petites cellules funiculaires.

bulaire se montre divisé en une couche périnucléaire serrée et une couche périphèrique à mailles larges et à cordons flexueux.

Comme l'on sait bien, les vues des auteurs sur la structure et la signification du réticulum de Golgi différent beaucoup. D'après Holmgren (qui a etudié avec une grande attention cet appareil dans toute l'échelle animale) il s'agit d'un système de conduits intraprotoplasmiques pleins de plasma nutritif et en communication avec les espaces péricellulaires. A cet avis se rangent Retzius, Studnicka et bien d'autres.

Par contre, Golgi et ses éléves Monti et Veratti soutiénnent que cet appareil réprésente une charpente de filaments solides. Enfin, l'illustre professeur de Pavia, dans un travail recent (1), affirme que le système

(1) Conférence de Stockholm (Dec. 1906), à l'occasion du décernement du *Prix Nobel*.

tubulaire de Holmgren n'a rien de commun avec le réticulum endocellulaire signalé par lui dans les corpuscules nerveux.

Peut-être les préparations exécutées à l'aide du nitrate d'argent réduit sont de nature à jeter quelque lumière sur ce point en discussion. En faisant usage d'un bon objectif apochromat, on arrive à voir trés clairement, dans les endroits dilatés du réseau, une partie intérieure pâle, presque homogenèe, peu impregnée, et une couche marginale plus fortement colorée et d'aspect granuleux (fig. 1). Nous nous trouvons, en somme, en présence de l'image d'un canal caverneux rempli d'une substance quelconque coagulée qui attire faiblement l'argent colloidal.

Après cette observation, nous considérons très probable une opinion dejà consignée par nous dans nos publications anterieures, savoir: 1, que l'appareil de Golgi et celui de Holmgren sont la même chose; 2, et que cet appareil est constitué par un système fermé de tubes et de sinus communicants (1). Les divergences qu'on peut reconnaître dans les descriptions et les figures de ces deux derniers savants tiennent évidemment à la diversité de la technique employée.

L'appareil réticulaire en question s'observe aussi dans les petites cellules de Rolando de la corne postérieure de la moelle et même dans l'épithélium épendymale. Dans ces dernières cellules il se montre très simplifié et réduit à une petite cavité ou vesicule placée entre le noyau et la surface libre épendymaire.

Du reste, les résultats obtenus avec notre procedé au formol varient un peu selon les animaux qu'on emploie. C'est ainsi que, tandis que chez le chien et le chat jeunes on réussit souvent à colorer presque exclusivement les conduits de Golgi-Holmgren des neurones, chez les embryons d'oiseau et chez le lapin et la souris nouveaux-nés on arrive à impregner seulement les neurofibrilles des cellules nerveuses volumineuses et les fibres les plus delicates. Ces différences semblent demontrer que les propietes chimiques de l'appareil tubulaire ne sont pas absolument identiques dans tous les vertebrés.

(1) *Cajal:* El aparato tubuliforme del epitelio intestinal de los mamíferos. *Trab. del Lab. de Invest. biol.*, tomo III, 1901.

# L'APPAREIL RÉTICULAIRE DE CAJAL-FUSARI DES MUSCLES STRIÉS

PAR

D. SÁNCHEZ

Assistant au Laboratoire de Recherches biologiques.

---

Depuis qu'en 1890 Cajal publia les résultats de l'application de la méthode de Golgi aux muscles striés des insectes, nous savons d'une façon certaine que, dans l'épaisseur de la substance striée, il existe un réticulum special, parfaitement différent de celui que l'on colore par le chlorure d'or, et qui se laisse impregner en brun foncé par le chromate d'argent. Ce réticulum, qui est fort compliqué, et formé généralement par deux étages de trabécules dans chaque intervale des lignes de Krause, se trouve dans le sarcoplasma et il est en continuation avec les dernières ramifications des trachées. Le nombre d'étages réticulés dont il est formé, l'orientation et la forme de ses trabécules, ses connexions avec les cylindres primitifs, varient selon le muscle qu'on étudie et selon l'animal qu'on examine. C'est ainsi que tandis que dans les muscles des pattes, et dans les muscles non dissociables des ailes des insectes, on voit, dans chaque intervale, deux étages de reseaux continus, dans les muscles dissociables des ailes on n'aperçoit souvent qu'un seul réticulum horizontal, qui correspond à la bande sombre; ce réticulum manque parfois d'orientation precise. En général, sauf dans ce dernier cas, le double réseau siège dans le sarcoplasme, à la hauteur de la bande claire et à très peu de distance de l'union de celle-ci avec le disque birefringent. Dans quelques insectes on peut differencier quatre reseaux horizontaux. On ne trouve jamais ces reticulums dans l'interieur de la ligne d'Amici-Krause ou ligne Z, ni au niveau de la bande M ou de Hensen.

Cette decouverte de Cajal, ne fut confirmée qu'en 1894 par Fusari (1)

(1) *Ramón Cajal (S):* Sobre la terminación de los nervios y tráqueas en los músculos de las alas de los insectos. Barcelona, 1.° de Abril de 1890.

— Sobre las finas redes terminales de las tráqueas en los músculos de las patas y alas de los insectos. *(Gaceta sanitaria de Barcelona*, 10 Octubre 1890).

— Coloration par la méthode de Golgi des terminaisons des trachées et des nerfs dans les muscles des ailes des insectes. *(Zeitschr. f. wissensch. Mikr. u. f. mikr. Technik*, Bd., VII, 1890).

lequel, en étudiant dans les mammifères la façon de se comporter le sarcoplasme de la fibre musculaire striée, reconnut, dans ces animaux, l'existence de deux réseaux transversaux placés autour des fibres primitives, à une certaine distance des lignes d'Amici ou ligne Z de Heidenhain. D'après Fusari, il y aurait, encore, une 3e reticulation horizontale placée au niveau de la ligne de Krause, reticulation qui corresponderait à celle révélée dans ce même disque par le chlorure d'or et bien connue des auteurs. Des travées longitudinales, souvent élargies en forme de lames, reliéraient ces reticulums dans le sens de l'axe de la fibre musculaire. Ces réseaux se trouveraient aussi chez les insectes, dans lequels le nombre des étages reticulés serait encore augmenté; mais leurs travées n'auraient pas, d'après Fusari, aucune connexion avec les trachées. Enfin, la charpente reticulaire colorable par le chromate d'argent réprésenterait le sarcoplasme de la fibre musculaire. D'ailleurs, Fusari ne semble pas connaître le travail de Cajal, où est question de la même disposition structurale.

Faisant abstraction pour le moment de certaines interprétations sujettes à discusion, il n'est pas moins vrai que Fusari se trouva devant le même fait découvert par Cajal, et qu'il a eu le mérite d'avoir observé dans les vertébrés le réticulum signalé par l'histologiste espagnol dans les insectes. Par cette raison, et aussi parce que nous sommes convaincus que les réseaux qui se laissent impregner par le chromate d'argent sont de nature différente que ceux qui se colorent par le chlorure d'or, on nous permettra désigner cet appareil sarcoplasmatique sous le nom de *réticulum de Cajal-Fusari* (1).

En 1902, Veratti, assistant du Prof. Golgi, a publié un travail excellent sur ces réseaux. Dans ce travail, qui a pour base un materiel d'étude très riche, Veratti (2) demontre que le réticulum de Cajal et celui de Fusari sont la même chose, et qu'il se presente avec des caractères assez pareils et chez les vertébrés et chez les insectes. Chez tous ces animaux on trouve, d'après lui, trois réseaux horizontaux de filaments massifs: l'un des réseaux se trouve dans la ligne de Krause et les autres deux dans l'union du disque biréfringent avec le disque monoréfringent. Cet appareil filamenteux siège dans le sarcoplasma, dont il ne serait qu'une formation différentiée. D'après cet auteur, l'union qui, selon Cajal, s'éta-

(1) *Fusari:* Ancora sulla impregnazione cromoargentica della fibra muscolare striata. *Accad. delle scienze med. e nat.* Ferrara, 21 Jenaio, 1894.

— Sulla impregnazione cromoargentica della fibra muscolare striata nei mammiferi. *Not. prev. Acc scienze med. e nat.* Ferrara, 26 Nov., 1893.

— Sulla struttura della fibra muscolare striata. ibid, 8 Julio, 1894.

(2) *Veratti (Dott. E.):* Richerche sulla fine struttura della fibra muscolare striata. *Memorie del R. Inst. lomb. di scien. e lett.* Vol. XIX de la serie III, fasc. VI, 1902.

blirait, chez les insectes, entre les trachées et l'appareil réticulé, ne serait qu'apparente ou accidentelle, et partant il n'existerait pas de continuité anatomique et physiologique entre ces deux formations. Il rejette, donc, le nom de *capillaires tracheaux* qui employait Cajal pour designer ce réticulum lequel, d'après les vues de Veratti, serait un système de fils solides qu'on pourrait comparer peut-être à l'appareil réticulaire décrit dans les cellules nerveuses par Golgi et aussi par Veratti lui-même, et qui plus tard a été confirmé par Monti, Holmgren, Retzius, Studnicka, Cajal, nous mêmes, &, dans un grand nombre d'autres corpuscules. Finalement, Veratti croit que les réseaux décrits par Retzius, Melland, van Gehuchten, Rollet, Kölliker, Cajal, et autres auteurs qui ont employé la méthode au chlorure d'or pour l'analyse de la fibre musculaire, correspondent, d'une manière totale ou partielle, au reticulum rélévé par le chromate d'argent.

Mais avant de passer plus loin nous avons besoin de rectifier une erreur historique. En géneral, Veratti ne commet pas des négligences bibliographiques, et nous avons un plaisir à constater qu'il connait bien mieux que plusieurs savants anglais, français et allemands les travaux histologiques parus en Espagne; mais de temps en temps, peut être à cause de trop se fier des connaissances bibliographiques des savants dont les travaux peuvent se considérér comme le point de départ de ses recherches, il commet quelque petite omission.

Par exemple, il rapporte à Fusari la première application de la méthode de Golgi à l'étude des muscles: «*Fusari fo il primo che penso di applicare la reazione nera di Golgi allo studio della fibra muscolare striata, egli pubblico sull argomento negli anni 1893-94 tre note successive.*» En réalité, cette priorité correspond à Cajal (1) qui, outre le travail déjà mentionné sur les trachées des insectes, dans une brochure destinée à décrire les effets du chromate d'argent sur les tissus des vertebrés, parle ainsi du tissu musculaire: *Con frecuencia se tiñen en pardo claro ú obscuro las fibras musculares estriadas de los mamíferos. El cromato de plata no se extiende difusamente sobre toda la materia estriada. sino que respeta la banda obscura anisotropa, fijándose de preferencia con un matiz intenso sobre los granos de la zona granulosa ó banda accesoria y con tinta más débil sobre las rayas claras ó isotropas. Resérvanse igualmente los núcleos y las fibrillas preexistentes* (*hilos longitudinales de la red sarcoplástica*). Postérieurement, dans un autre travail déjà connu et mentionné par Veratti (2), il fait allusion à la colorabilité des grains, chez les ver-

(1) *Cajal:* Nuevas aplicaciones del método de coloración de Golgi Barcelona, 1889.

(2) *Cajal:* Coloration par la méthode de Golgi des terminaisons des trachées et des nerfs dans les muscles des ailes des insectes. *Zeitschr. f. wiss Mikrosk. u. f. mikroskopische Technik.* Ed. VII, 1890.

tébrés, par le chromate d'argent, et il presente une figure (fig. 7) qui reproduit les muscles de la langue de la grenouille, où l'on peut voir les séries de grains impregnés en noir. Ces travaux ont paru en 1889 et en 1890, tandis que la première communication de Fusari sur cette question est de 1893. Nous sommes loin de pretendre avec ceci d'abaisser en rien l'importance des observations de Fusari; au contraire, nous croyons bien interpréter l'avis de Cajal en déclarant que, s'il est vrai que ce dernier auteur a vu avant tous les reseaux des insectes et les stries de grains colorées par le chromate d'argent chez les vertébrés, nous devons au savant de Turin la première observation exacte dans les mammifères des fils transversaux qui joignent entre eux ces grains. Notre maître, qui pendant les années 1889 et 1890 était consacré presque exclussivement à la grande question de la connexion interneuronale, ne s'occupa que d'une façon accidentelle de l'analyse de la fibre musculaire des vertébrés. Sur ce sujet, ses idées n'etaient donc pas deffinitives et il abandonna cette questión aux recherches d'autres investigateurs.

Veratti a tort aussi lorsqu'il rapporte à Cajal l'hipothèse d'après laquelle l'appareil terminal dont nous nous occupons, et qui est enlacé avec les trachées de insectes, serait formé réellement par des tubes. Sur cette question, notre maître n'a pas dementi sa reserve habituelle, et s'il employa le nom *capillaires*, ce fut métaphoriquement, à cause de la rassemblance morphologique du réseau avec les réseaux formés par les capillaires sanguins. Les paroles avec lesquelles il décrit le reticulum, expriment clairement l'idée d'un systéme de fils anastomotiques issus des trachées. Dans sa première communication sur cette question (1) il disait: «Allí donde con los más fuertes objetivos parecen rematar las más finas ramificaciones traqueales comienza precisamente una red de *hilos flexuosos extraordinariamente delicados*. Dada la extremada finura de estas fibrillas, *es imposible afirmar si están huecas*». Et dans la traduction française de ce travail on peut lire ce paragraphe cité par Veratti: «On ne saurait dire si ces fibrilles sont pleines ou vides. C'est seulement dans les rameaux interfasciculaires de grosseur moyenne que l'on distingue aisement une paroi protoplasmique couleur café obscur et un contenu incolore. Dorsqu'on examine attentivement le point où les trachées intrafasciculaires de grosseur moyenne fournissent les filaments du plexus terminal, on aperçoit le canal s'amincir de plus en plus jusq'à disparition complète; on dirait que le canalicule s'est transformé en un filament solide par accolement de la paroi». Enfin, dans sa seconde communica-

(1) *Cajal:* Trabajos del Laboratorio anatómico de la Facultad de Medicina. Sobre la terminación de los nervios y tráqueas en los músculos de las alas de los insectos. 1 abril 1890

tion (1) il commence avec cette phrase: «En uno de nuestros trabajos anteriores hemos descrito las *delicadísimas fibras* por que terminan en los músculos de las alas de los insectos las tráqueas intrafibrilares. Estas *fibrillas*, cuya delicadeza es extraordinaria etc.»

Essentiellement objectiviste, comme l'est tout observateur prudent, Cajal ne se prononça pas d'une façon déffinitive sur la structure et la signification physiologique de ce réseau terminal. Il sait parfaitement bien, que nous nous trouvons là dans la limite de la visibilité microscopique. En effet, ces filaments dont l'épaisseur est environ de 0,2 μ (il n'est pas possible de les mesurer exactement), echappent, sous le point de vue de leur structure, au pouvoir résolutif de nos meilleurs objetifs apochromatiques. Si ces filaments possédent un conduit intérieur, il restera invisible tant que le pouvoir résolutif de nos microscopes n'augmente considérablement.

Après les considérations que nous venons de faire, nous allons exposer brievement le résultat de nos recherches sur la disposition du réticulum de Cajal-Fusari. Ces résultats peuvent se résumer dans les propositions suivantes:

1. D'accord en ceci avec Veratti, nous admettons dans la substance striée des vertébrés et des invertébrés, un appareil réticulaire especifique, colorable par le chromate d'argent. Cet appareil qui se trouve placé dans le sarcoplasma, entoure les fibres primitives et il est formé généralement par deux réseaux horizontaux situés au niveau de la bande claire et unis par quelques trabécules longitudinales.

2. Chez les insectes, comme l'a demontré Cajal, les trabécules tirent leur origine des trachées et elles répresentent leurs dispositions terminales. Cette particularité est très intéresante, parce qu'elle nous permet de conjecturer le rôle physiologique probable de cet appareil dans les vertébrés et dans les invertébrés.

3. Dans les invertébrés sans trachées et aussi chez les vertébrés, le réticulum termine librement sous le sarcolemne, parfois en formant des expansions en cul de sac qui pourraient très bien être en relation avec les endroits où les capillaires sanguins touchent le faisceau musculaire.

4. Ces réseaux colorables par le chromate d'argent font constamment defaut dans la ligne de Krause ou ligne Z de la substance striée et n'ont donc rien à voir avec le réticulum découvert par le chlorure d'or.

5. Il est très vraisemblable que dans la cellule musculaire, de même que dans la cellule nerveuse, il existent deux appareils réticulaires d'une morphologie, composition chimique et signification physiologique diffé-

(1) *Gaceta sanitaria de Barcelona*, 19 oct. 1890.

rentes: l'un, serait un système de fins tubes communicants qu'on pourrait comparer à l'apparail de Golgi-Holmgren, et qui est réprésenté par le réticulum de Cajal-Fusari; et l'autre, serait une charpente de filaments protoplasmiques anastomosés, qu'on pourrait comparer aux neurofibrilles, et qui serait réprésenté par les filaments longitudinaux et les réseaux transversaux colorés par le chlorure d'or (réseau placé autour de la bande de Krause, fibrilles longitudinales fines du sarcoplasma, &.

Nous ne pretendons pas exposer dans cette note toutes les observations sur lesquelles nous basons les propositions que nous venons d'annoncer; ce sera le sujet d'un autre travail plus long que nous sommes en train de rédiger. Nous nous bornerons donc ici à une justification sommaire des propositions précedentes.

1. *Existence de l'appareil réticulé de Cajal chez les vertébrés et chez les invertébrés.* — Dans cette question nous sommes parfaitement d'accord avec Veratti. Nous avons trouvé cet appareil, avec des legères variantes sans importance, dans tous les grouppes zoologiques étudiés (mammifères, oisseax, reptiles, poissons, crustacés, insectes, &.). Quant à la forme et à l'extension des trabécules, à leur situation générale, &., nous n'avons rien à ajouter à la description classique de Cajal, Fusari et Veratti; nous ne différons que dans une question qui pourtant est importante d'après nos vues. Selon ces deux dernièrs savants le réticulum serait formé, presque toujours, de même chez les vertébrés que chez les invertébrés, de trois réseaux parallels superposés, dont l'un, se trouverait placé dans la ligne de Krause et les deux autres à des hauteurs différentes de la bande monoréfringente. D'après Fusari, chez les insectes on trouverait encore deux réticulums surajoutés.

Cette assertion nous semble être une hypothèse non suffisament justifiée et due probablement au desir d'identifier les réseaux chromo-argentiques avec les réseaux impregnés par le chlorure d'or. Quoique plus loin nous réparlerons de nouveau de cette question, il nous importe de consigner dès à present, que lorsque la réaction chromo-argentique est bien reussie, et il est en même temps possible de déterminer la position de ces reseaux dans la fibre musculaire (ceci n'est pas toujours possible à cause de l'extrème pâleur des disques de Krause), on peut affirmer, que chaque intervale des lignes de Krause contient seulement deux rangées de mailles situés à peu près au niveau de l'union du disque clair avec le disque obscur. Toutefois, il y a lieu de distinguer *une disposition typique* (qui correspond probablement à un certain état physiologique de la fibre), et des *dispositions eventuelles ou atypiques.*

*Disposition typique.*—Dans la fig. 1, qui réproduit le réticulum des muscles du chat adulte, nous montrons cet arrangement, du reste, très

bien réprésenté par Veratti. On y voit fort nettement que chaque section optique de reseau apparait sous forme d'une serie de grains bruns, réunis transversalement par des trabécules très minces et un peu flexueuses. De temps en temps (d), un filament longitudinal ou oblique issu d'un grain se dirige vers le réseau immédiat en croisant le disque obscur. Il va sans dire que la strie de Krause apparait totalement incolore (K). Dans les coupes transversales, qui sont bien plus démonstratives (fig. 1, C), la disposition générale que l'on trouve rapelle, à première vue, celle quel'on rencontre dans la ligne Z, dans les préparations teintes par le chlorure d'or; mais un examen plus attentif nous permet de voir bien de détails interessants qui n'ont aucune ressemblance avec la réticulation révélée par l'or. En premier lieu, les trabecules ne s'insérent pas sur le sarcolème ni sur les noyaux (1), car très souvent on aperçoit un limbe clair entre la limite périphérique de la réticulation et la membrane. De temps en temps, de cette frontiere on voit sortir des prolongations élargies qui finissent librement dans le voisinage du sarcolemme, tantôt sous une forme arrondie, tantôt sous une forme d'un gros nœud ou d'une grosse massue (e). Parfois, ces expansions prennent un aspect variqueux et se mettent en contact de la membrane, mais sans que jamais on puisse dire qu'elles s'y insérent réellement, comme cela a lieu dans les trabécules du réticulum de Retzius (nous apellons brièvement par ce nom le réticulum que l'or teint au niveau de la membrane de Krause).

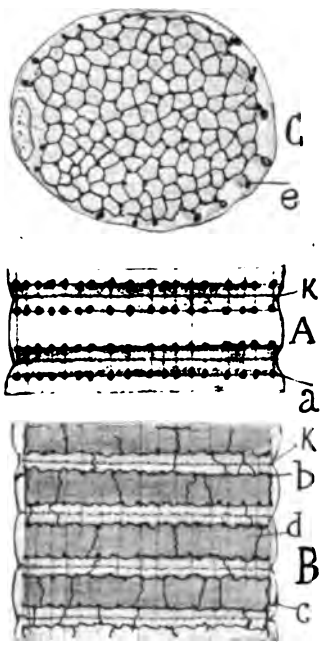


Fig. 1.—Morceaux de fibres musculaires colorées par le chromate d'argent.—A, Aspect granuleux propre des états atypiques; B, Disposition typique des réseaux dans les fibres musculaires du chat adulte; C, Coupe transversale d'une fibre musculaire du chat; *a*, grains ou portions dilatées du réseau; *b*, place du réticulum; *k*, ligne de Krause; *c*, *e*, appendices périphériques.

*Dispositions atypiques.* — En plus de cette disposition qu'on peut considérér comme étant typique (nous avons observé le même arrangement avec des caratères identiques chez le chat, le chien, le lapin, la souris et

(1) Nous considérons comme le résultat d'impregnations défecteuses les masses protoplasmiques subsarcolematique et perinucleaires signalées par Fusari comme des dependances du reseau.

chez l'homme) nous en avons recontré d'autres que nous apellons atypiques, mais sans pretendre encore préjuger leur signification. L'une d'elles, consiste en ce que le reseau double se trouve tellement près de la strie de Krause, que si l'on ne practique pas un éxamen bien attentif, on pourrait croire à l'existence d'une seule réticulation horizontale siégeant dans cette strie. D'autres fois, la distance qui sépare les deux rangées de la double maille est si grande, qu'elle devient égale à la distance qui existe entre chaque couple; lorsque ce phénomène a lieu dans des fibres dont la bande de Krause est peu ou pas visible, on est porté à croire à l'existence d'un seul réseau dans chaque intervale. Finalement, souvent l'impregnation des filaments horizontaux est tellement faible qu'on ne voit qu'une double rangée de granulations placées au dessous et au-dessus la bande Z; cette disposition s'observe fréquemment chez les mamifères et elle et est sans doute la cause que Cajal n'aie pas vu, depuis le commencement, chez les vertèbrés, cette réticulation qu'il a si bien décrite chez les insectes (fig. 1, A).

A notre avis, ces étonnantes variations de siège et d'aspect de la double reticulation en rapport avec la position de la bande Z, pourraient expliquer pourquoi Mr. Fusari a supposé l'existence de 3 reseaux, et dans certaines occasions (étât de contraction) la fusion des reseaux en un seul placé du niveau de la ligne de Krause. Ces mêmes curieuses transformations de l'appareil reticulaire ont peut être induit Veratti à soutenir la realité de trois réticulations horizontales et à expliquer leur réduction au nombre de deux ou d'un, dans certains cas, par un défaut d'impregnation.

Nous croyons que pour resoudre cette question du nombre des reseaux chromo-argentiques, possède une grande importance la disposition du réticulum que l'on observe chez les insectes, où tous les details de la structure musculaire sont facilement visibles à cause de leur grand volume. Chez ces animaux (muscles des jambes et muscles non dissociables des ailes qui sont homologues aux muscles des vertébrés), comme Cajal l'a découvert, le reseau fait constamment défaut au niveau de la ligne de Krause, quelque soit l'état physiologique de la fibre musculaire; en revanche, ont voit au-dessus et au-dessous de chaque bande biréfringente, deux réticulums horizontaux (parfois dedoublés). Pourquoi n'accepterons nous pas cette disposition comme étant typique et que les autres ne sont que des apparences dues aux changements de position du double réseau?

2. *Chez les insectes, comme l'a demontré Cajal, les trabécules tirent leur origine des trachées et elles réprésentent leurs portions terminales.*— Pour enlever de l'importance à ce fait, tellement evident que Veratti lui même a été forcé de le reconnaître dans les muscles des ailes, il suppose

que les trachées ne perforent jamais le sarcolemne, et que dans les muscles des pattes, qui sont les plus semblables aux muscles des vertébrés, cette relation de continuité fait defaut ou elle est accidentelle, et toujours sans aucune importance physiologique.

Sur ce point de la pénétration des trachées dans l'épaisseur de la fibre musculaire, les opinions des histologues sont très divergentes. Kölliker, van Gehuchten et autres, admettent que ces conduits finissent en se ramifiant sur le sarcolemme. Par contre, Limbeck surprend des ramifications des trachées dans le sein du sarcoplasma et il arrive même à dessiner une bonne partie du plexus preterminal placé longitudinalement entre les cylindres primitifs des muscles des ailes. Il est vrai qu'avec les méthodes ordinaires (congélation et examen dans de la glycérine) aucun auteur à pu aller plus loin dans l'analyse de ces conduits que Limbeck (1). Seulement Cajal, à l'aide du chromate d'argent, à pu surprendre l'entrée des trachées dans la matière striée de toutes les varietés musculaires des insectes. Sous ce point de vue, les préparations au chromate d'argent, sont tellement démostratives qu'on s'étonne des doutes de Veratti et nous sommes portés à croire, que cet auteur n'a peut-être obtenu que des impregnations imparfaites. Comme nous le montrons dans la fig. 2, où nous reproduisons un morceau de fibre musculaire des ailes du *Hidrophilus*, les trachées arrivent au sarcolemne en faisceaux, elles traversent cette membrane et penètrent dans le sarcoplasma. Dans l'intérieur de celui-ci, elles s'ouvrent en eventail, se dirigeant les unes en haut et les autres en bas, et après se diviser à plusieurs reprises, elles finissent dans le réticulum terminal.

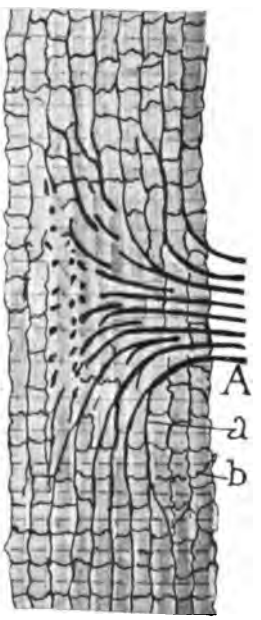


Fig. 2. — Morceau de fibre musculaire des ailes de *l'Hidrophilus piceus*. A, faisceau de trachées pénétrant dans la matière striée; *a*, branches longitudinales des trachées; *b*, réseaux horizontaux.

Le même fait s'observe dans les fibres musculaires non dissociables des ailes et dans celles des pattes. Seulement, dans ces dernières, les trachées pénétrant dans l'épaisseur de la matière striée sont plus fines que dans les muscles dissociables des ailes et prennent une direction longitudinale plus ou moins flexuense. C'est de cette portion terminale plongée dans le

(1) *R. Limbeck :* Zur Kenntnis des Baues der Insektenmuskeln. *Aus d. XCI Bd. der Kaiserl. Akad. der Wissensch.* III Abth. Mai-Hef t. 1885.

sarcoplasme, entre les cylindres-primitifs, qui émanent les filaments horizontaux de l'apareil reticulaire (fig. 3, B). Parfois l'impregnation porte exclusivement sur le reseau terminal, les trachées intra y extramusculaires se montrant incolores. Peut-être cet aspect, très frequent dans les muscles des pattes de certains insectes, a trompé Fusari et Veratti, les suggérant l'idée de la discontinuité de ces deux ordres de formations.

La façon dont les trachées génèrent ce réticulum éloigne toute idée d'une connexion accidentelle de contact. En effet, les trabécules du réseau terminale ne se bornent pas à s'insérér dans le contour des minces trachées longitudinales comme une grille dans son cadre; au contraire, elles réprésentent en réalite les ramilles terminales (par bifurcation en Y, &.) c'est-à-dire, la prolongation réelle de cordons de plus en plus fins. Comme nous le montrons dans la fig. 2, a, les trachées se comportent comme une artère, en se décomposant en un groupe de fines branches anastomotiques. Il faut admettre, que si cette façon de se produire les trabécules terminales n'implique pas une continuité anatomique et une certaine solidarité fonctionelle avec les trachées, nous ne comprenons pas pourquoi on considère comme étant nerveuses les ramilles finales d'un axone.

Nous ne prétendons pas d'après ce que nous venons d'exposer, que ce réseau terminal issu des trachées forme un appareil tubuliforme plein d'air. Une telle hypothèse est insoutenable depuis que Fusari à confirmé l'éxistence du reticulum de Cajal chez les vertebrés. Mais cela n'exclut pas l'idée, d'un système tubulaire. A notre avis, il serait permis de supposer que les filaments du reticulum renferment un plasme nutritiff avec de l'oxigène en disolution. L'impossibilité d'observer dans ces filaments un canalicule intérieur ne doit pas se considérer comme une difficulté insurmontable; car nous avons déjà dit que si un tel espace vide existe il échapperait à la puissance de nos objetifs. De plus, on peut imaginer bien d'autres conditions susceptibles de rendre compte de cette absence de lumière intrafilamenteuse. L'impossibilité de surprendre ce canal ne pourrait elle tenir aussi à ce que la méthode de Golgi ne colore pas la paroi du tube, mais l'intérieur du tubuli terminal, comme il arrive avec les capillaires biliaires et autres tubes glandulaires très fins? Mais de cette question nous en reparlerons ailleurs.

3. *Les réseaux oui se laissent colorer par le chlorure d'or et que plusieurs auteurs ont décrit dans la ligne de Krause (ou dans son voisinage), sont différents des réseaux ou'on teint à l'aide du chromate d'argent.* Pour justifier cette proposition il n'y a que comparer une bonne préparation de muscle d'insecte impregnée avec le chlorure d'or, avec une autre préparation colorée avec le cromate d'argent. Comme ont voit dans la figu-

re 3, A, où nous réproduisons un morceau de fibre musculaire du *dytiscus marginalis*, les differences sont fappantes. Les voici :

*a*. L'or teint un seul réseau placé au niveau de la bande de Krause, (le reseau de Retzius) tandis que le chromate d'argent impregne deux réticulums horizontaux placés au-dessus et au-dessous de la bande biréfringente (fig. 3, B). Parfois on trouve 4 réticulations (fig. 3, C).

*b*. Le réticulum coloré par l'or, s'insére dans le noyau et dans le sarcolèmme, et de ses noeuds on voit sortir des fibres longitudinales (des fibres préexistentes), pourvues d'épaissisements fusiformes : le réticulum chromo-argentique au contraire, ne s'insére pas, ni dans le noyau ni dans le sarcolemme (lorsque ses trabécules arrivent à la périphérie, elles glissent sous cette membrane entourant les colonnes primitives et retournant au réseau), ni elles ont aucune relation de continuité avec les fibrilles du sarcoplasme (fig. 3, d, et fig. 1, B, C).

*c*. Chez les insectes le réticulum chromo-argentique se continue avec les trachées ; le réticulum coloré par l'or au contraire, n'a aucune relation avec elles.

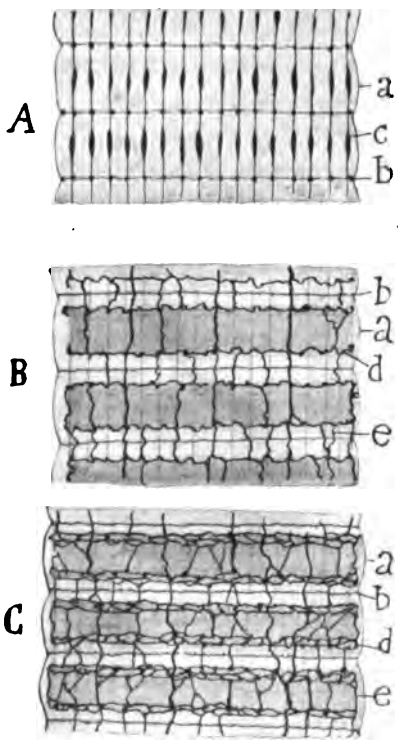


Fig. 3. — Fibres musculaires des insectes. A, fibre musculaire des pattes du *Dytiscus* colorée par le chlorure d'or ; *a*, sarcolemme ; *b*, ligne de Krause portant un reseau horizontal ; c, fibrilles placées dans les cloisons de sarcoplasme ; B, fibre musculaire des pattes du *Geotrupes stercorarius :* reséaux colorés par le chromate d'argent ; *d*, espansions périphériques des reséaux ; *e*. filaments longitudinaux d'union ; *b*, raie de Krause ; C, muscle des pattes d'un insecte chez lequel le chromate d'argent colore 4 réseaux horizontaux.

*d*. Finalément, leurs propriétés chimiques sont différentes : tandis que le réticulum de Retzius résiste à la potasse et aux acides, se laisse colorer par l'or et repousse le chromate d'argent, le réticulum argentique est detruit par les acides, a une grande affininité pour le chromate et le nitrate d'argent et jamais il ne rétient le chlorure d'or. Ce contraste de proprietés, se recontre de même chez les vertébrés, sauf naturellement la rélation avec les trachées, et nous nous en sommes assurés en examinant, a l'aide des deux méthodes dont il est question, des muscles d'un grand nombre d'especes.

On pourra nous objecter que certains auteurs, tels que Retzius, en se basant sur les révélations du chlorure d'or, ont decrit dans les muscles, non seulement le réseau bien connu de la ligne de Krause, mais encore d'autres réticulums éloignés de cette bande, qui pourraient être les mêmes que ceux que le chromate d'argent révèle. Cette observation a sans doute exercé certaine influence sur Veratti ayant peut être contribué a lui faire admettre la triple réticulation que nous avons mentionnée ci-dessus. Mais après le travail critique de Rollet sur la signification de ces réseaux complementaires, et surtout, en se rapellant qu'ils n'ont pas pu être confirmés, à l'aide du chlorure d'or, par un grand nombre d'auteurs, nous croyons que ces réticulums sont des apparences résultant des épaississements du sarcoplasma propres à certaines espèces d'animaux (1).

Néanmoins, nous ne voulons pas dire que, dans certaines conditions, les méthodes communes et même celle de l'or ne soient pas susceptibles de révéler quelques facteurs constitutifs du réseau chromo-argentique. Nous croyons au contraire, que quelques portions de celui-ci, surtout les gros grains ou dilatations que cet appareil offre dans certains états physiologiques, ont été déjà vus et décrits par les savants qui ont employé l'examen sur le vif, le procédé de l'or, celui de l'acide osmique, &. Nos considérons très probable que les grains figurés à quelque distance de la ligne de Krause, et dans l'interieur du sarcoplasme par Retzius, Rollet (*staphilinus cæsareus*), Cajal (muscles vivants de l'hidrophile) ne sont autre chose que les portions dilatées du reticulum chromo-argentique. Nous pensons de même, à l'égard de la double serie de grains decrits tout recemment par notre maître Cajal (2), dans les fibres musculaires des mammiferes: ils corresponderaient aux points nodax, estrêmement dilatés, du reseau

(1) L'examen attentif d'un grand nombre de coupes colorées par la méthode de l'or. (*Dytiscus*, *Hidrophillus*, *Geotrupes*, *Locusta*, *Musca*, &.) et la comparaison de ces preparations avec les descriptions et figures des auteurs (Retzius, Melland, van Gehuchten, Cajal, Rollett, &.) nous a persuadé que *personne n'a vu* par le procédé d'impregnation aurique les reseaux colorées par le chromate d'argent, par la raison très simple que l'or ne colore jamais ces reticulations. Retzius même, l'illustre savant qui decouvrit dans les preparations dorées le réticulum horizontal de la bande de Krause (reseau de 1r ordre) ne figure pas les autre reseaux de 2e et de 3e ordre, un desquels, celui placeé à quelque distance de la ligne de Krause, occupe à peu près la même position que la réticulatiom chromo-argentique. A notre avis, les reseaux de 2° et de 3e ordre de Retzius sont des hipothèses anatomiques conconçues dans un esprit de generalisation très plausible, mais que les faits n'ont pas sanctionné. On avait d'abord demontré que dans la ligne de Krause une rangée de grains aurophiles se trouvait reliée transversalement au moyen d'un réseau, et en généralisant cette disposition bien réelle, on a attribué aux autres files de grains aurophiles (ceux placés au niveau des disques M. et N.) des liens transversaux filamenteux introuvables par la méthode de l'or.

(2) *Cajal:* Coloración de la fibra muscular por el proceder del nitrato de plata reducido. *Trab. del Lab. de Inves. biol.*, tomo IV, 1905.

chromo-argentique, lequel s'impregne aussi avec le procédé de l'argent reduit (1).

5. *Le reticulum de Cajal-Fusari des muscles est probablement un organe tubulaire homologue de l'appareil de Golgi-Holmgren du protoplasma des cellules nerveuses et épithéliales.* Cette généralisation, timidement indiquée par Veratti, doit être, d'après nous, raffermi résolument. Nous en sommes persuadés par une grande quantité d'analogies morphologiques, structurales et physiologiques. En voici quelques unes:

*a.* Dans toutes les grandes cellules des vertébrés et des invertébrés, on peut demontrer, à l'aide de méthodes différentes, un système de tubes (cellules nerveuses, epithéliales et glandulaires, &.), soit fermés, comme pretend un grand nombre d'auteurs, soit en communication avec l'extérieur (Holmgren, Retzius, &.). Il parait naturel que la fibre musculaire qui est si voluminense, soit egalement pourvue de cet appareil tubulaire.

*b.* Au point de vue morphologique, l'appareil réticulaire des muscles et celui de Golgi Holmgren ont les analogies suivantes: ils présentent des parties étroites et des parties élargies ainsi que des grandes variations d'épaisseur; leurs trabécules se laissent colorer par les mêmes réactifs, &. Nous croyons que ces grains à volume si variable que nous trouvons dans les noeuds du réticulum musculaire, correspondent vraisemblablement aux seins ou dilatations de l'appareil de Golgi-Holmgren. Quant aux différences de disposition générale, elles se comprennent aisement étant donnée la regularité architectonique de la matière striée; de même que le reticulum sarcoplasmatique, le reseau tubulaire des cellules musculaires s'est régularisé, par adaptation à la forme des interstices existant entre les colonnes primitives.

*c.* De même que dans les cellules nerveuses, l'appareil réticulaire des muscles est parfaitement indépendant de la membrane et des filaments et des différentiations du corps cellulaire (cylindres primitifs du muscle, grumeaux de Nissl des neurones, &.).

*d.* La méthode de Golgi et la méthode au nitrate d'argent réduit, dans certaines circonstances, teignent l'appareil tubulaire des cellules (tubes nutritif de l'épithélium de la sangsue, des cellules épithéliales des crustacés, capillaires biliaires, salivaires, &.). Tout dernierèment, nous avons reconnu que le procédé de l'argent réduit impregne, quoique moins intensivement que le chromate d'argent, le système reticulaire des muscles

(1) Il est très probable que les changements physiologiques de la matière striée augmentent la dimension de ces grains pour refoulement mécanique du contenu de l'appareil tubulaire oprimé entre les colonnes primitives. A la même cause tiendrait peut-être la dislocation longitudinale du réticulum.

des mammifères. Cette observation, qui nous a été communiquée par Cajal, a été confirmée par nous chez le lapin, le chat et la souris.

*e.* Enfin, le fait que le réticulum chromo-argentique des insectes soit en relación avec les trachées (ou pourrait comparer ce fait avec l'union ou approche que plusieurs auteurs ont decrit entre le système tubulaire de Golgi-Holmgren et lés lymphatiques et vaiseaux sanguins), parait nous indiquer que cet appareil réprésente un système de tubes nutritifs, dont le rôle doit être d'une grande importance pour le fonctionement de la subtance striée.

3 [illegible] 1908

2+a

# TRAVAUX

DU

# LABORATOIRE DE RECHERCHES BIOLOGIQUES

## DE L'UNIVERSITÉ DE MADRID

(SUITE DE LA «REVISTA TRIMESTRAL MICROGRAFICA»)

PUBLIÉS PAR

S. RAMÓN CAJAL

*Professeur à la Faculté de Médecine de Madrid.*

TOME V

(X DE LA «REVISTA TRIMESTRAL MICROGRÁFICA»)

*Fascicule 4° = Décembre, 1907*

UNIV

MADRID

IMPRIMERIE ET LIBRAIRIE DE NICOLAS MOYA

*Garcilaso, 6, y Carretas, 8.*

1907

# SOMMAIRE

## TRAVAUX ORIGINAUX

**S. R. Cajal**: Nouvelles observations sur l'évolution des neuroblastes avec quelques remarques sur l'hypothèse neurogénétique de Hensen-Held.

**S. R. Cajal**: Quelques formules de fixation destinées à la methode au nitrate d'argent.

**F. Telle**: La régénération dans les fuseaux de Kühne.

**F. Telle**: La régénération dans les voies optiques. (Note préliminaire).

# NOUVELLES OBSERVATIONS SUR L'ÉVOLUTION DES NEUROBLASTES

## AVEC QUELQUES REMARQUES SUR L'HYPOTHÈSE NEUROGÉNÉTIQUE DE HENSEN-HELD

PAR

S. R. CAJAL

---

Il y a quelques mois nous avons essayé, ici-même (1), de réfuter les objections que les adeptes les plus autorisés de la théorie caténaire ont adressés à la conception neurogénétique de His et de Forel. Dans ce travail nous avons critiqué les arguments de la seule école polygéniste; cette préférence dans la critique, imposée par la grande importance qu'a prise, dans ces dernières années, l'ancienne hypothèse de Balfour, Beard et Dohrn, a déplu à notre illustre ami et savant confrère, le Professeur H. Held; ainsi nous reproche-t-il très vivement, dans *l'Anat. Anzeiger* (2), d'avoir examiné la question à un point de vue trop unilateral, sans envisager d'autres théories, celle de Hensen par exemple, qui ont au même titre que la conception caténaire, le droit d'être examinées et discutées attentivement.

M. Held a effectivement raison, et pourtant notre manière d'agir a une excuse très naturelle. En raison de la grande autorité de Apathy, Bethe et Dohrn, les principaux défenseurs de l'hypothèse caténaire, celle-ci se présentait, dans ces dernières années, comme très menaçante envers la conception neuronale; elle avait conquis un grand nombre d'adeptes convaincus et enthousiastes; c'est pourquoi il nous avait semblé très urgent de faire immediatement quelqu'effort pour en arréter les progrés, que nous estimons être funestes à la cause de la vérité scientifique.

Nous ne méconnaissons pas l'intéressante et très ingénieuse hypothèse de Hensen que nous considérons comme définitivement réfutée par les observations, déjà anciennes, de His, Kölliker, Lenhossék et Retzius, ni

(1) *Cajal*: Die histogenetischen Beweise der Neurontheorie von His un Forel. Anat. Anz. XXX Bd. N.° 5 u 6, 1607.

(2) *H. Held*: Kritische Bemerkungen zu der Verteidigung der Neuroblasten und der Neurontheorie durch R. Cajal. Anat. Anz. XXX Bd. N.° 15-16, 1907.

les vues théoriques de M. Held, qui a bien voulu, dans ces dernières années, appuyer de son grand prestige scientifique une conception presque oubliée et à peine mentionnée par les neurologistes et embryologistes modernes. Mais, comme mon éminent confrère le comprendra aisément, l'examen minutieux de la théorie de Hensen eût nécessité en outre, afin de procéder avec équité, l'analyse d'autres opinions neurogénétiques, par exemple celles de Sedgwig, Joris, Besta, Fragnito et Capobianco, Kohn, Pighione, Cameron, et de beaucoup d'autres auteurs, lesquelles toutes, bien que conçues dans l'esprit de la théorie caténaire, possédent aussi une certaine individualité doctrinale et méritent une discussion attentive. Une pareille étude aurait dépassé les limites du plan d'exposition que nous nous étions tracé (notre principal but était de traiter la question de la régénération nerveuse) et aurait atteint une étendue incompatible avec la concission imposée par le caractère synthétique de cette Revue.

Avant de répondre aux observations de M. Held nous aurions voulu, afin de mieux saisir la cause de nos divergences d'appréciation, examiner ses intéressantes préparations faites d'après notre procédé, avec fixation préalable à la pyridine. A notre grand regret nous n'avons pas pu satisfaire notre désir. Avec une prudence que sauront bien comprendre et excuser ceux qui connaissent la valeur d'une préparation bien reussie de neuroblastes, mon ami M. Held a craint, pour ses précieuses coupes d'embryon, les risqnes d'un voyage de Leipzig à Madrid (1). En compensation, il nous a offert obligeamment d'excellentes microphotographies, dont une partie a paru dans son dernier travail.

Malheureusement les microphotographies, même excellentes comme celles de M. Held, ne permettent pas d'éclaircir, et moins encore de trancher les questions discutées. Les meilleures photographies histologiques n'offrent qu'un pâle reflet des préparations; sauf dans les cas de coupes ne présentant qu'un seul plan focal (comme les préparations de microbes), elles n'ont de valeur que pour ceux qui les ont faites et ne sont comprises que par ceux qui ont étudié les préparations originales. Il est, par exemple, impossible, dans les photographies de M. Held, de décider sans hésitation si une fibre passe au dessus, au dessous ou dans l'intérieur d'une cellule conductrice (*Leitzellen*), ou si les fins appendices (*plasmodesmes*), qui semblent relier les cônes de croissance aux éléments mésodermiques

(1) Tout recemment pendant un voyage en Allemagne, nous avons eu le plaisir d'examiner à Leipzig, les excellentes préparations de M. Held. Ainsi que nous l'attendions, elles sont très reussies; mais à notre grande surprise elles montrent à peu près les mêmes images que les nôtres. Nous en parlerons à l'occasion de l'examen des opinions néurogenetiques de ce savant.

voisins, engainent réellement la pointe nerveuse, au lieu de se borner plutôt à la cotoyer et à la croiser, sans contracter avec elle d'autres rapports que ceux de contiguïté. Ces difficultés s'accroissent encore lorsque l'on est obligé, pour bien détailler le contour des fibres, d'employer des diaphragmes étroits, qui, ainsi qu'on le sait, permettent d'obtenir des images photographiques également nettes d'objets et de détails appartenant à des plans differents de la coupe histologique; cette circonstance enleve toute possibilité de distinguer ce qui appartient à un plan de ce qui est contenu dans un autre (1).

Il faut avouer que la microphotographie histologique, employée comme moyen de démostration, ne nous rend que des services fort médiocres. A ce point de vue rien ne peut remplacer l'examen direct de la préparation et l'emploi de la vis micrométrique, surtout quand il s'agit d'étudier des dispositions aussi difficiles et aussi sujettes à discussion que celles qui concernent la structure et l'évolution du tissu nerveux embryonnaire.

Il nous a fallu, par consequent, afin de ne pas trop ajourner notre réponse aux amicales observations de M. Held, nous en tenir à nos propres préparations. Néanmoins, désirant éviter que l'on n'accuse les préparations qui ont servi à nos recherches et à nos descriptions antérieures d'être incomplètement imprégnées, nous avons consacré dernièrement quelques mois de travail à en faire de nouvelles, en employant, outre la fixation dans l'alcool, recommandée par nous, la fixation préalable à la pyridine, conseillée par M. Held. Comme sujets d'étude nous avons choisi les embryons du poulet et du canard depuis la 52e jusqu'à la 64e heure d'incubation. Grace à ces nouveaux essais, nous avons enrichi notre collection embryologique de plus de 100 préparations excellentes ou très acceptables.

Quant aux détails de notre technique, nous les avons déjà exposés maintes fois dans nos travaux, notamment dans celui consacré à la neurogénèse (2) (en espagnol). Toutefois, la bonne coloration des neuroblas-

(1) D'après nos essais, la seule façon de donner à une microphotographie les avantages de la vis micrométrique consiste à reproduire, à l'aide d'un appareil chrono-microphotographique special, les divers plans d'une coupe histologique, successivement mis au point. Mais malheuresement ces copies sur pellicule, à plusieurs images successives, doivent être examinées par projection sur un écran et par consequent elles ne peuvent pas s'appliquer à l'illustration d'un livre. Voyez *Cajal*: Notes microphotographiques: Microphotographies des coupes épaisses du tissu nerveux (Chrono-microphotographies). *Travaux du Laboratoire de Recherches biologiques*, tome V fasc. 1-2. Avril 1907.

(2) *Cajal:* Génesis de las fibras nerviosas del embrión y observaciones contrarias á la teoría catenaria. *Trab. del Lab. de investigaciones biol.*, tomo IV, 1906. Un resumé de de travail fut exposé dans les séances du *XV Congrès international de Medecine à Lisbonne*, du 23 au 26 Avril 1906.

tes étant une opération assez délicate, où les débutants échouent souvent, on estimera peut-être utile que nous donnions ici quelques renseignements pratiques.

Tout d'abord il faut savoir que la formule de fixation à l'alcool ammoniacal (alcool 100, ammoniaque VI gouttes) ne peut s'appliquer aux embryons d'oiseau qu'à partir du cinquième jour d'incubation. Avant ce temps, la coloration avec cette formule échoue presque toujours. En ce qui concerne la formule primitive (immersion directe des pièces dans l'azotate d'argent) elle colore très constamment les neuroblastes (trois, jours d'étuve), mais elle produit souvent des coalescences entre les neurones et ne donne pas toujours un contraste suffisant entre le fond et les fibres nerveuses. Un grand nombre d'expériences nous ont persuadé que le fixateur de choix est l'alcool pur (absolu ou à 96°). Voici le *modus operandi* :

1. L'embryon est mis d'abord dans un cristallisoir contenant de l'alcool à 60 °/₀. C'est dans ce liquide, où il restera quelques minutes, qu'on le nettoie et qu'on lui enlève ses membranes.

2. Séjour de 24 heures dans l'alcool à 96° ou 97°. On peut aussi se servir d'alcool absolu.

3. On coupe l'embryon transversalement en deux moitiés et on le porte dans une solution de nitrate d'argent à 1.50 °/₀, où il séjournera 6 jours, dans l'étuve à 35°-37°. Si, au bout de ce temps les pièces n'ont pas acquis une couleur brunâtre, il faut les remettre à l'étuve un jour de plus.

4. Réduction dans l'acide pyrogallique à 1 p. 100 additionné de 6 p. 100 de formol. La proportion du réducteur n'est pas indifférente; en effet, plus cette solution sera concentrée (par exemple 3 p. 100), plus les fibres nerveuses apparaîtront noires et plus les contrastes seront augmentés; mais en même temps les zônes superficielles des pièces deviendront très obscures, ce qui constituera un grave inconvénient pour les petits embryons. Au contraire les solutions à 0.50 p. 100 conserveront bien mieux la périphérie de l'embryon, mais en revanche on aura à craindre une impregnation trop faible des axones et des neuroblastes.

5. Deshydratation et enrobage à la celloidine; chez les embryons la paraffine est à craindre, pour les grandes altérations qu'elle produit dans le tissu nerveux (coalescences, rétractions, etc.).

Lorsq'on désire une coloration très noire du réticulum des neuroblastes et des jeunes neurones, il est bon de maintenir les oeufs, avant d'en enlever l'embryon, pendant 6 heures à la température ordinaire; en été, pour abaisser celle-ci jusqu'à 18° ou 20°, nous plongeons les oeufs dans l'eau courante. Ainsi qu'on le sait, d'après nos recherches et celles de Tello et de Marinesco, le froid, même peu considérable, transforme rapi-

dement le reticulum neurofibrillaire en concentrant la matière argentophile ou les *neurobiones* (1) en un petit nombre de cordons isolés qui prennent une coloration intense. A la suite de ce singulier changement, les axones paraissent souvent presque noirs. Du reste, ces transformations commencent dès le 3e jour de l'incubation, et même avant, c'est-à-dire au moment où les neurofibrilles commencent à attirer l'argent colloïdal. Grâce à ces phénomènes de concentration des neurobiones, on peut déceler parfois l'apparition du reticulum neurofibrillaire bien avant la phase neuroblastique (cellule germinative de His et neuroblaste primitif de Held).

Nous avons aussi employé, avant l'immersión dans l'alcool, la fixation préalable pendant un jour dans la pyridine, que Lugaro d'abord et ensuite Held ont introduite dans la technique de notre procédé d'imprégnation argentique (2). Mais les résultats obtenus ne sont pas supérieurs à ceux que donne la fixation alcoolique seule, qui a en outre l'avantage de colorer parfaitement les noyaux, et de ne pas exagérer les phénomènes d'agglutination, presqu'inévitables chez le embryons, quelle que soit la méthode de fixation choisie.

Cependant, nous ne voulons par nier que, dans certaines conditions on ne puisse tirer parti de la pyridine, surtout quand on se propose d'étudier presqu'exclusivement l'agencement des neurofibrilles dans les neuroblastes, et l'on desire exagerer le contraste entre le fond général et les éléments impregnés.

Bien que cet article ait principalement pour objet de répondre aux observations adressées par M. Held à la conception neurogénétique de His, on doit aussi le considérer comme une nouvelle contribution à la connaissance du mécanisme de la formation et de la croissance des nerfs. Nous avons eu surtout l'intention de bien préciser les premières phases de l'évolution des neuroblastes et les détails du cheminement des cônes de croissance à travers le mésoderme, sans négliger pour cela l'étude de la charpente néuroglique de la substance grise embryonnaire, charpente à

(1) Afin d'expliquer un grand nombre de modifications de forme, de situation et de distribution de la matière argentophile qu'on rencontre dans les axones et dans les neurones à la suite d'influences normales et pathologiques, nous avons imaginé une hypothèse qui rapporte à une unité invisible, le *neurobione*, la plupart des propriétés jusqu'ici attribuées aux neurofibrilles. Voyez :

*Cajal :* Les métamorphoses précoces des neurofibrilles dans la régénération et la dégénération des nerfs. *Travaux du Lab. de Rech. biol.*, fasc. 1-2, Avril 1907.

(2) M. Held n'emploie pas l'alcool après la fixation à la pyridine; après un lavage prolongé dans l'eau, pour enlever completement le réactif, il plonge les pièces dans le nitrate d'argent où elles séjournent pendant 5 jours à l'étuve. D'après nos essais cette façon d'opérer donne, à peu près, les mêmes résultats que la fixation sucessive à la pyridine et à l'alcool.

laquelle M. Held a attribué un rôle très important dans le processus de la formation et de l'orientation des voies nerveuses.

La conception neurogénétique de Hensen-Held, telle qu'elle a été exposée récemment par le savant professeur de Leipzig (1), peut se résumer dans les propositions suivantes:

1. Le développement du système nerveux chez l'embryon est le résultat de la collaboration de deux ordres de cellules: *a*) les neuroblastes, qui produisent l'axone et les neurofibrilles; *b*) les cellules conductrices (Leitzellen) à l'intérieur desquelles marchent et s'accroissent les fibres nerveuses embryonnaires.

2. L'axone primordial, qui est constitué par un faisceau de neurofibrilles, nait d'un pôle spécial des neuroblastes (*zône fibrillogène* du protoplasma), et il se termine, ainsi que nous et bien d'autres auteurs l'avions signalé, au moyen d'un cône de croissance; mais ni ce renflement terminal, ni la fibre nerveuse elle même ne cheminent jamais librement dans les espaces intercellulaires, comme le croyent les partisans de la doctrine de His; en réalité ces prolongements sont contenus dans l'intérieur d'un système de travées protoplasmiques préexistantes, représentées, dans les centres nerveux, par le réseau des spongioblastes (*neurospongium*), et dans le mésoderme par les expansions anastomotiques (*plasmodesmes*) des corpuscules étoilés ou cellules conductrices.

3. Ces dernièrs éléments conducteurs, qui seraient peut-être d'origine ectodermique, auraient aussi la mission de nourrir et de protéger les axones, en devenant ultérieurement des cellules de Schwann; néanmoins ils ne seraient pas capables de produire des neurofibrilles.

4. Enfin, il n'existe guère, ni dans les premières phases, ni chez l'adulte, d'indépendance neuronale, puisque les neurofibrilles d'un neuroblaste pénètrent souvent dans l'intérieur d'un autre neuroblaste, en produisant des réseaux diffus; ces réseaux pourraient se modifier chez l'adulte, mais sans disparaître jamais complètement. De pareilles anastomoses existeraient aussi entre les axones primordiaux (2).

(1) *Held:* Die Entstehung der Neurofibrillen. *Neurol. Centralbl.* Aout, 1905.
*Ibid:* Zur Histogenese der Nervenleitung. *Verhandl. d. Anat. Gesellschaft, X Versamml. zu Rostock*, 1-5 Juni 1906.

(2) Pendant la redaction de ce travail a paru une nouvelle théorie neurogénétique basée sur les révélations de la methode de Bielschowski modifiée. D'après Paton, qui a travaillé chez les embryons du *Priusturus*, toutes les cellules de la moëlle embryonnaire, sans distinction de neuroblastes et de spongioblastes, constitueraient un réseau continu; en outre, on trouverait aussi, comme Held le soutient, des ponts préétablis reliant ce reticulum *plasmodesmal* aux corpuscules mésodermiques. Quant à la nature des ponts unitifs, il ne se prononce pas, hesitant entre les considérer comme de véritables prolongements cellulaires ou plutôt comme une substance spéciale secretée par les corpuscules medullaires. En ce qui concerne l'apparition des neurofibrilles, Paton s'ecarte de la concep-

Malheureusement tous nos efforts pour vérifier cette intéressante théorie ont été infructueux. Cependant une partie au moins des faits signalés par Held correspond à des dispositions objectives réelles, mais nous croyons que ces dispositions sont susceptibles d'une interprétation bien plus simple et en parfaite harmonie avec la doctrine classique de l'indépendance réciproque des neuroblastes et de la continuité de croissance des fibres nerveuses.

Nous allons passer en revue les observations qui sont défavorables à la conception de Hensen-Held, ou même qui sont tout à fait incompatibles avec elle.

I. **Dans nos préparations les neuroblastes possèdent un corps et une expansion libres, c'est à dire dépourvues d'anastomoses; la massue de croissance, ainsi que l'axone, passent toujours, dans les centres nerveux, par les interstices interépithéliaux ou interneuronaux.**

Avant de justifier cette opinion qui a été soutenue, après His et Kölli-

tion de Held. D'après le savant americain, elles ne tireraient pas leur origine de la *zone fibrillogène* des neuroblastes, s'accroisant en direction centrifuge, mais elles feraient leur apparition à la périphérie, en dehors des cellules, et elles pénétreraient dans la moelle par les ponts extramédullaires préetablis, en se propageant aux cellules et aux plasmodesmes du tube medullaire, en vertu d'une différenciation *in situ*. Chez l'embryon du *Priusturus*, les neurofibrilles se formeraient simultanément dans le myotome, les ponts qui relient ce dernier à la moelle (racines antérieures) et les cellules nerveuses de Beard. Enfin, la charpente neurofibrillaire initiale des neuroblastes decrite par Besta, Held et nous, seraient des artefactes du procedé d'impregnation, car, naturellement, la méthode qu'il propose (laquelle ressemble bien plus à la nôtre que à celle de Bielschowski), peut seulement donner quelque résultat de valeur!

Nous n'avons par le temps de faire ici la critique de cette bizarre hypothèse de Paton en contradiction complete avec les faits les plus incontestables relevés par les méthodes de Golgi et du nitrate d'argent; nous affirmerons seulement que s'il y a dans le difficile domaine de l'histogènese nerveuse une donnée hors de doute c'est precisement l'apparition des neurofibrilles dans le protoplasma des neuroblastes de His et leur accroissement progressif centrifuge à partir de la zone fibrillogène.

Nous ne pouvons comprendre cette singulière appréciation du savant américain qu'en suppossant que le procédé d'impregnation argentique employé par lui colore très incomplétement les neurofibrilles primitives; le depôt métallique coloidal ne porterait que sur la portion des axones éloignée du pôle distal des neuroblastes. D'ailleurs, on remarque dans les figures annexées au travail de Paton bien de dispositions en contradiction avec sa théorie (apparence réticulaire des neurofibrilles, independance des neuroblastes et des fibres nerveuses, apparition précoce de neurofibrilles dans les neuroblastes, etc). On y observe aussi, malgré les allégations de l'auteur, que loin d'avoir colorée les neurofibrilles dans une phase antérieure à celle dans laquelle Held, Besta et nous les avions mises en evidence, il les a en realité impregnées à une epoque postérieure, lorsque les neuroblastes sont très developpés et les racines antérieures se montrent déjà grosses et longues. Voyez : *S. Paton :* The Reactions of the Vertebrale Embryo to Stimulation and the Associated Changes in the Nervous System. *Mittheil. aus der Zool. Station zu Neapel.* Bd. 18, H. 2-3, 1907.

ker, par un grand nombre d'histologistes, on nous permettra de rendre compte brièvement ici des résultats de nos récentes observations sur les neuroblastes.

Nous avions depuis logtemps appliqué le procédé du nitrate d'argent réduit à l'étude du développement des neurofibrilles, ayant réussi à colorer ces filaments d'abord dans les cellules nerveuses du cerveau et du cervelet des mamifères nouveau-nés (1), et ensuite chez l'embryon du poulet à partir du 10e jour de l'incubation (2). Ces recherches, ayant porté sur des cellules déjà avancées dans leur développement, ont abouti seulement à reveler que dans les neurones qui ne sont pas encore arrivés à maturité à l'époque de la naissance, la colorabilité du reticulum commence à la périphérie du protoplasma.

Elles ont aussi démontré la faculté qu'ont les neurofibrilles en évolution de s'accroître par juxtaposition de nouvelles particules et de se multiplier au moyen d'un double processus de ramification et de fissuration longitudinales.

C'est à Besta (3) cependant que revient le mérite d'avoir le premier reconnu, à l'aide de notre procédé, la grande précocité d'apparition et de colorabilité de l'appareil neurofibrillaire. D'après ses observations, qui on porté sur la moelle d'embryons de poulet, les neurofibrilles font leur apparition déjà pendant la phase de neuroblaste, à partir de la 60e ou 65e heure de l'incubation. A ce stade, les cellules motrices lui apparaissent sous la forme bipolaire, avec deux expansions radiales, dont la périphérique se continue avec une fibre nerveuse. Cette dernière observation de Besta en est venu confirmer une autre, presque oubliée, faite il y a long temps par nous (4), à l'aide de la méthode de Golgi. En effet, nous avions remarqué que les neuroblastes les plus jeunes, encore engagés dans la zone des colonnes de His, offraient souvent un prolongement épendymaire (5).

(1) *S. R. Cajal:* Un sencillo método etc. *Trabajos del Lab. de Invest. biológicas*, tomo II, 1903.

(2) *S. R. Cajal:* Asociación del método del nitrato de plata con el embrionario, etc. *Trab. del Lab. de Invest. biológicas*, tomo III, 1904.

(3) *Besta:* Ricerche intorno alla genesi e al modo di formazione della cellula nervosa etc. *Rivista sperimentale di Freniatria*, vol. XXX, fasc. 1, 1904.

*Ibid*: Ricerche intorno al modo con cui si stabilino i rapporti mutui tra gli elementi nervosi embrionali. *Rev. sper. di Freniatr.*, vol. XXX, fasc. 2-3, 1904.

(4) *Cajal: Anatomischer Anzeiger*. Bd. V, 1890.

(5) Il semble aussi que Hensen a vu il y a longtemps cette bipolarité originaire des neuroblastes. Malheureusement, ses descriptions et figures ne permettent pas de savoir s'il est toujours arrivé à bien différencier, dans les phases initiales, les corpuscules nerveux des eléments épitheliaux. Ses *fibres radiales* semblent plutôt, apartenir aux *spongioblastes* de His. Voyez; Die Entwickelungmechanik der Nervenbahnen. etc. Kiel u. Leipzig, 1903.

La précocité d'apparition des neurofibrilles a été niée par Fragnito (1), qui a seulement réussi à reconnaître ces filaments à partir du 15e jour de l'incubation, et par Pegna (2), qui ne les voit qu'à partir du 10e jour. Quant à Pighini (3), Brock (4) et London, savants qui ont également appliqué le procédé du nitrate d'argent à l'étude de la fibrillogénèse, ils semblent n'avoir exploré que des neurones déjà arrivées à la phase multipolaire. Par contre, la découverte de Besta a été confirmé par Held (5) et par nous (6).

Mais la différenciation des neurofibrilles se fait à un stade encore antérieur à celui du neuroblaste. D'après les très intéresantes recherches de Held (7), le reticulum fibrillaire, d'abord grossier et localisé dans un point du protoplasma (*zone fibrillogène de Held*), fait son apparition à la phase de neuroblaste primaire, c'est-à-dire, avant l'apparition des expansions

(1) *Fragnito :* Su la genesi delle fibre nervose centrali, etc. *Annali di Nevrologia*, anno XXIII, fasc. 1-2, 1905. Pendant la rédaction de ce travail, Fragnito a publié une brochure dans laquelle il insiste encore sur l'apparition tardive des néurofibrilles. Il nous reproche, en outre, d'avoir changé d'avis, parce que dans notre premier travail sur l'argument nous nous etions inclinés (en faissant de réserves que Mr. Fragnito a critiquées) à estimer la charpente néurofibrillaire comme une différenciation de perfectionnement structural, arrivant quand la cellule a déjà achevé son developpement morphologique.

En effet, nous avons changé, mais nous l'avons fait parce que les termes du probleme ont aussi changé. Lors de nos premières recherches, nous n'avions pas réussi à colorer la charpente neurofibrillaire avant le 10e jour de l'incubation; mais une étude plus approfondie des conditions de réussité de la méthode nous a permi d'obtenir de préparations d'embryons de la 52e à la 60e heure où les neuroblastes montrent très nettement des réseaux neurofibrillaires, c'est-à-dire des filaments offrant, en principe, les mêmes proprietés morphologiques et chimiques des neurofibrilles adultes. Que penser alors? Nous cantonner, par esprit de consequence egotiste, dans notre première opinion ou plutôt nous accommoder sincèrement et loyalement aux faits nouveaux? M. Fragnito alleguera peut être, que la méthode de Donaggio ne colore que très tardivement les neurofibrilles, mais si de l'insuffissance d'une technique spéciale, nous devions tirer une conclusion negative quel serait le fait histologique qui pourrait tenir debout?

En outre, la précocité d'apparition des neurofibrilles n'est seulement une opinion a nous; elle a été constatée par tous les auteurs qui ont appliqué, tant notre méthode plus ou moins modifiée, que celle de Bielschowsky (Besta, Held, Tello, Paton, etc.). Voyez *Fragnito* : Le fibrille et la sostanza fibrillogena nelle cellule ganglionari dei vertebrali. *Anal. di Neurol.*, anno XXV, fasc. III, 1907.

*Ibid :* Sulla prima aparizione delle neurofibrille etc. *Ibid*, anno 23, fasc. VI, 1905.

(2) *La Pegna :* Su la genesi ed i rapporti reciproci degli elementi nervosi etc. *Annali di Neurol*, anno XXII, fasc. 6, 1904.

(3) *Pighini : Bibliographie Anat.*, fasc. 1, tome XIV, 1904.

(4) *Brock :* Untersuchungen ueber die Entwicklung der Neurofibrillen des Schweinefötus. *Monatschr. f. Psych. u. Neurol.*, Bd. XVIII, H. 5.

(5) *Held : Neurol. Centralblatt*, No. 15, 1905.

(6) *Cajal :* Communication à la section anatomique du XV Congres intern. de Medecine de Lisbonne. Avril, 1906.

(7) *Held :* Verh. d. Anat. Ges. auf des XX Versamml. zu Rostock, 1606.

polaires; partant de cette zône fibrillogène, les filaments s'accroisent progresivement et se disposent en faisceaux pour constituer l'axone primordial.

Nos récentes recherches, qui ont porté sur des embryons de canard et de poulet à la 52e heure de l'incubation, nous permettent d'affirmer le bien fondé de l'observation de l'histologiste de Leipzig. A notre avis, les phases que parcourt le corpuscule nerveux rudimentaire sont les suivantes : 1° *cellule germinative de His*, 2° *cellule apolaire ou polygonale*, 3° *cellule bipolaire*, 4° *cellule unipolaire* (neuroblaste de His), 5° *cellule multipolaire*.

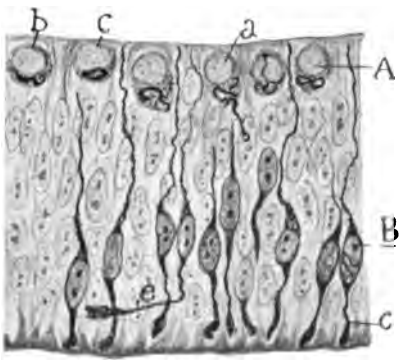


Fig. 1. — Coupe de la paroi de la vesicule antérieure. Embryon du poulet de trois jours et demi. A, cellules nerveuses en phase apolaire ; B, cellules nerveuses bipolaires; c, cone d'accroissement; e, axon tangentiel.

*Cellule germinative.*—Elle correspond au corpuscule germinatif de His et se caractérise par la présence de signes évidents de prolifération. Son protoplasma finement granuleux n'attire pas le dépôt d'argent.

*Cellule apolaire.*—C'est le neuroblaste primitif de Held; à en juger par ses dessins, cet auteur l'a étudié surtout dans le ganglion de Gasser des embryons d'oiseau. D'après nos observations, ces éléments, déjà capables de fixer l'argent, sont très abondants dans la rétine et dans la vésicule cérébrale antérieure chez l'embryon de poulet de la 56e à la 60e heure. Déclarons d'abord que la phase de la cellule apolaire ne correspond pas à celle du corpuscule germinatif de His, mais à un stade spécial de la cellule nerveuse rudimentaire, pendant lequel celle-ci, ayant terminé ses actes de division, commence son mouvement migrateur et se prépare à créer une charpente neurofibrillaire pourvue de propriétés chimiques spéciales. D'ordinaire le corpuscule apolaire siège dans la même ligne que les cellules germinatives, c'est à-dire, tout près de la cavité ventriculaire voisine (fig. 1, *a*, *b*); parfois il s'en éloigne un peu; très rarement on peut le trouver à une grande distance de la membrane basale interne (fig. 2, *D* et 3, *A*, *D*). Peut-être ces cellules apolaires éloignées de leur lieu d'origine représentent la descendance des éléments déplacés qui présentent des mitoses extraventriculaires dont parlent Merk, Buchholz, Schaper, Paton et Hamilton.

Outre le manque d'expansions et la forme arrondie ou polygonale, la cellule apolaire se caractérise par l'existence dans la portion distale du

protoplasma (*zône fibrillogène* de Held), d'un réseau neurofibrillaire parfaitement localisé (fig. 1, *b*, *c* et 2, *A*). Du reste, en ce qui concerne la forme, la richesse et l'étendue de ce réseau, on trouve plusieurs variétés. Très souvent cette charpente neurofibrillaire consiste en un petit nombre de cordons flexueux, fusiformes, anastomosés et placés dans un lobule ou une excroissance distale du protoplasma (fig. 2, *A*); d'autres fois il se réduit à une simple anse neurofibrillaire, à direction variable, de laquelle partent des filaments à peine visibles, qui se perdent dans la portion incolore du protoplasma; parfois il affecte la forme d'un cercle ou d'une ellipse diversement orientés et frequemment perpendiculaires à la direction de l'axone futur. De cette charpente rudimentaire émanent quelquefois des fibres ascendantes très délicates, qui entourent le noyau (figure 1, *c* et 3, *D*, *G*); enfin il n'est pas rare de surprendre pendant le même stade ou dans les transitions de ce stade à la phase de bipolarité, quelques fines trabécules descendantes qui pénètrent entre les spongioblastes et se terminent par un grumeau (fig. 1, *a*).

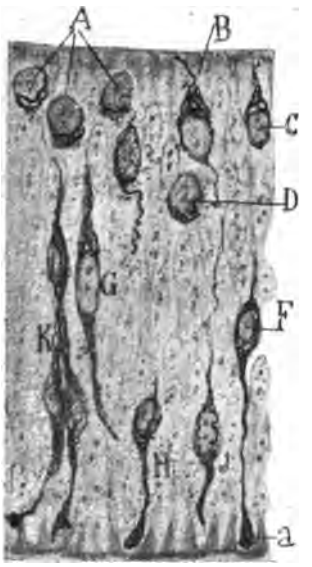


Fig. 2. — Rétine d'un embryon de poulet de deux jours et demi. A, corpuscules nerveux apolaires; B, neuroblastes bipolaires; C, neuroblaste avec expansion distale; F, neuroblaste bipolaire plus developpé; K, neuroblastes accolés simulant des anastomoses; *a*, cône d'accroissement.

Comme on peut le voir dans les figs. 2 et 7 on trouve dans la rétine les mêmes formes, à peu près, que dans la vésicule antérieure. Dans la moelle épinière, nos préparations en présentent moins frequemment, parce que dans cet organe, quand les cellules nerveuses sont mûres pour l'imprégnation argentique, elles ont déjà atteint, pour la plupart, la phase bipolaire ou monopolaire. Cependant nous en montrons dans la fig. 3, *A*, *C*, très caracteristiques et semblables à celles trouvées dans la rètine. Notons des charpentes neurofibrillaires rudimentaires en cercle (fig. 3, *D*), en forme de 8 et disposées en reseaux fins et compliqués.

Du reste cette phase apolaire se recontre aussi très fréquemment dans les neurones sympathiques, tant dans ceux de la chaine prévertébrale (fig. 4) que dans ceux qui sont destinés á constituer les ganglions visceraux. Parmi ces derniers corpuscules sympathiques nous citerons surtout une grande agglomération cellulaire qui siège en avant de l'aorte dans la

région abdominale, entre les deux feuilles du repli qui maintient l'intestin rudimentaire (fig. 4, *D*). Cette masse parait destinée à produire, par émigration et transformation, les ganglions préaortiques et peut être aussi ceux des plexus de Meissner et d'Auerbach de l'intestin.

D'ailleurs, ces corpuscules sympathiques rudimentaires ressemblent (sauf que leur taille est peut être un peu plus petite) à ceux décrits dans la rétine et dans la vésicule cérébrale antérieure. Mais étant dépourvus d'orientation, leur zône fibrillogène siège de n'importe quel côté de leur protoplasma. Il est aussi à noter que, en outre des corpuscules pourvus d'un seul foyer neurofibrillaire, il existe d'autres corpuscules qui en possédent deux et même trois, lesquels siègent dans certaines excroissances du protoplasma (fig. 4, *B*), destinées à devenir ultérieurement des expansions.

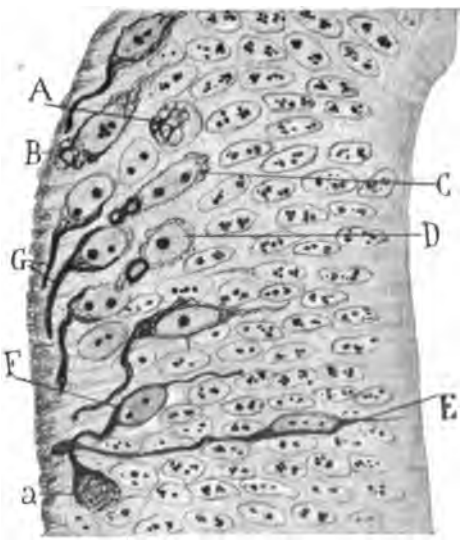


Fig. 3. — Portion postérieure de la moelle lombaire. Embryon du poulet de trois jours. A, C, cellules apolaires avec zones fibrillogènes; B, cellule bipolaire rudimentaire; E, cellule bipolaire; F, corpuscule bipolaire muni d'un cône d'accroissement colossale *(a)*; G, cellules en phase de neuroblaste.

Pendant toutes ces transformations de la cellule apolaire le noyau ne semble pas se modifier notablement; ainsi nous n'avons pas réussi à vérifier l'assertion de Cameron (1), qui, dans un travail récent, soutient que la matière spéciale dont sont constituées les expansions cellulaires et les neurofibrilles, proviendrait du noyau.

*Phase de bipolarité.* — Pas constamment, mais très fréquemment, après le stade apolaire, le corpuscule nerveux se transforme en cellule bipolaire, par suite de la formation simultanée, ou presque simultanée, de deux prolongements polaires. Cette modification se produit pendant que la cellule, d'abord juxta-ventriculaire, émigre progressivement vers la couche des neuroblastes (plaque médullaire de His). Nous ne savons pas si, avant l'apparition des neurofibrilles polaires, il existe déjà des prolongements simplement protoplasmiques, ou constitués par un réseau qui

(1) *J. Cameron :* The histogenesis of Nerven fibres, &. *Bulletin syntetique du premier Congres federatif internat. d'Anat.* Geneve, 1907.

n'attire pas le dépôt argentique. Tout ce que l'on peut affirmer avec certitude, c'est qu'une partie au moins des prolongements résultent de la croissance progressive du réseau neurofibrillaire, qui, après avoir contourné le noyau, déborde par les deux pôles du corpuscule. Dans la fig. 2 et 5 nous montrons les dispositions les plus fréquentes, dans la rétine et dans le cerveau du poulet embryonnaire. Remarquons d'abord que, dans la plupart des cas, le prolongement distal, ou axone primordial, est plus gros, plus foncé et plus riche en fibrilles que le prolongement proximal, bien que la disposition inverse ne soit pas extrêmement rare. De plus, tandis que le premier se termine à une distance variable de la basale externe, soit par un grumeau arrondi, soit en pointe de pinceau, le prolongement interne, ordinairement plus court, finit par une pointe fine et pâle, qui s'étend jusqu'à la surface ventriculaire ou un peu au delà.

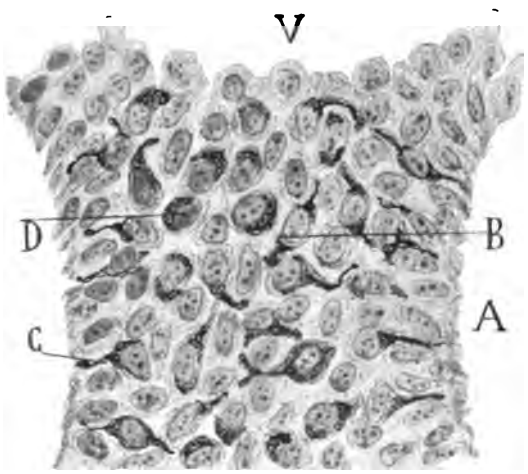


Fig. 4. — Embryon de la 52e heure, Repli mésodermique placé à la ligne mediane et avant des organes de Wolff; A, cavité peritonéale; V, vaiseau; B, C, D, neuroblastes apolaires et monopolaires.

Jusqu'ici les deux prolongements semblent avoir à peu près les mêmes propriétés; mais maintenant ils vont se différencier très nettement l'un de l'autre. Au fur et à mesure que les neuroblastes bipolaires s'approchent de la membrane limitante externe, l'axone gagne rapidement en diamètre et en longuer et il présente, à son extrémité, un épaississement qui n'est autre que le cône de croissance. L'expansion proximale, au contraire, devient de plus en plus pâle et courte; elle s'atrophie progressivement (fig. 5, *D* et 3, *F*). C'est ainsi que, dans la rétine de poulet au 4e jour de l'incubation, presque tous les corpuscules bipolaires, qui siègent dans le tiers antérieur de l'organe, présentent un appendice proximal très bref et difficile à reconnaître.

Néanmoins on trouve des exceptions et nous reproduisons, dans la fig. 5 des éléments bipolaires dont le prolongement ventriculaire finit encore dans la bordure épithéliale Le même fait, s'observe dans la moelle épinière.

Ainsi que nous l'avons fait remarquer dans un autre travail (1), la rétine nous montre très clairement quelque intéressantes étapes de la marche des cônes de croissance. L'une d'elles, celle qui est représentée par la *disposition des cônes en palissade*, jette une vive lumière sur le mécanisme de la progression des axones primordiaux à travers la rétine. En effet, comme on peut le voir dans la fig. 2, *a*, l'inmense majorité des neuroblastes bipolaires possédent un cône de croissance qui se termine inmédiatement au dessous de la limitante interne, parallèllement à la direction des fibres de Müller. On trouve des cônes qui semblent enclavés et comme immobilisés entre les pieds terminaux des fibres épithéliales. A notre avis, c'est seulement après que la pointe du cône s'est heurtée contre la couche limitante, que l'axone prend une direction tangentielle pour devenir une fibre du nerf optique. Parfois cependant, le changement de route a lieu un peu en avant, à cause, probablement, de l'impénétrabilité du massif des corpuscules nerveux plus avancés (à la phase unipolaire), qui siègent tout près de la basale, massif contre lequel les cônes arrivés les derniers rebondissent. Il n'est pas rare non plus que le cône repoussé par un obstacle (pieds épithéliaux, etc.) se bifurque en donnant naissance à une pointe ou branche secondaire, qui est destinée à s'atrophier (fig. 5, *D*).

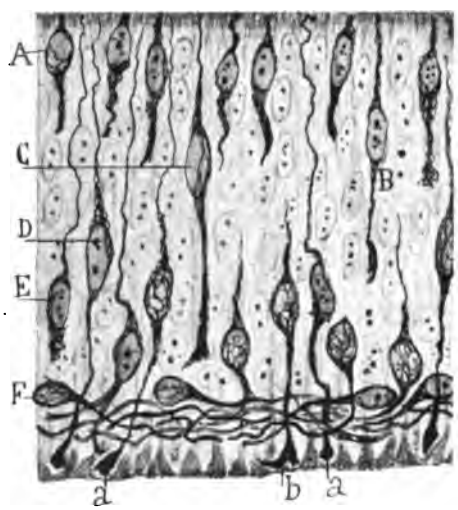


Fig. 5. — Rétine de l'embryon de poulet du cuatrième jour de l'incubation. A, B, C, phases diverses des cellules bipolaires; D, corpuscule bipolaire dont l'axon touche la m. limitante interne; F, neuroblaste de His; *a*, *b*, cônes d'accroissement.

Les cônes de croissance disposés en palissade et enclavés sous la membrane limitante sont aussi très fréquentes dans le bulbe rachidien (noyaux des nerfs moteurs) et dans la moelle épinière des embryons depuis la 52e heure jusqu'à la 64e heure d'incubation. Pour en trouver dans ce dernier organe, il convient de s'adresser à la moelle lombaire, dont l'évolution est toujours assez en retard par rapport à celle des autres segments de l'axe rachidien. Nous en montrons de très caractérisques dans

(1) *Cajal : Trab. del Lab. de invest. biol.*, tomo IV, 1906.

la fig. 6, *a*, où ils affectent souvent une forme allongée, qui rappelle celle d'un grain d'orge, et possèdent une pointe pâle, qui s'appuie tantôt sur la membrane limitante, tantôt sur les pieds terminaux des cellules épithéliales.

Les divisions des cônes, par adaptation à la forme des interstices, ne sont pas rares dans la moelle, où l'on voit l'une des branches, généralement la plus robuste, glisser longitudinalement dans les sillons que les pieds épithéliaux limitent en dedans de la basale (fig. 6, *b*).

Tous ces faits (changement de direction provoqués par des obstacles mécaniques, recherche des interstices épithéliaux par les axones, divisions au niveau d'obstacles contre lesquels butent les cônes, &), tous ces faits impliquent la liberté de mouvements du protoplasma nerveux et viennent à l'encontre de la théorie de Hensen-Held, qui suppose des voies préétablies dans l'épaisseur de la subsance grise rudimentaire. Mais nous reviendrons plus loin sur ces phénomènes, dont l'importance n'échappera à personne.

*Phase de monopolarité.*—Ayant décrit avec détails ce stade dans nos publications antérieures, nous n'insisterons pas ici sur son mode d'origine et sur ses variétés morphologiques. Nous ajouterons seulement la remarque que cette phase résulte d'ordinaire successivement, ainsi que l'on peut aisement le reconnaître dans la rétine (fig. 5, *F*), de l'atrophie du prolongement proximal et de l'accroisement considérable de l'axone. Notons que, dans la rétine (embryons du 5e au 6e jour), la plupart des cellules arrivées à ce stade évolutif siègent près de la couche des fibres optiques; de plus, le réseau neurofibrillaire, au lieu d'occuper seulement un côté du soma, comme c'est l'habitude pour les cellules bipolaires, entoure complètement le corps cellulaire d'un réseau très serré. D'ailleurs, ces neuroblastes, en *forme de cornue*, ont été déjà vus et dessinés par His (1) il y a longtemps. Nous avions également confirmé sur ce point la description de His lors de nos premières recherches, avec la méthode de Golgi, sur la rétine des mammifères nouveau-nés (2).

De pareils phénomènes d'émigration et de transformation se reconnaissent facilement dans le bulbe, la moelle épinière et le cerveau. Ainsi, dans la moelle épinière, les corpuscules unipolaires siègent d'ordinaire à la périphérie, mais on trouve des exceptions, c'est-à-dire, des neuroblastes piriformes situés tout près de la zône des colonnes. Enfin le processus de réabsortion du prolongement ventriculaire, phénomène qui amène la forme en poire, manque souvent dans la moelle et dans le bulbe; la

(1) *V. His :* Histogenese und Zusammenhang der Nervenelemente, &. *Internat. med. Congres su Berlin.* August, 1890.

(2) *Cajal :* La rétine des vertébrés. *La Cellule,* 1892.

cellule nerveuse devient alors multipolaire, sans avoir passé par la forme classique du neuroblaste de His.

Des exceptions semblables se recontrent également dans les ganglions intervertébraux et viscereaux du sympathique, où les cellules passent parfois directement de la apolarité à la multipolarité (fig. 4).

Jusqu'ici nous avons exposé, sans aucune préocupation théorique, les premières phases de l'évolution des neuroblastes et de la croissance des

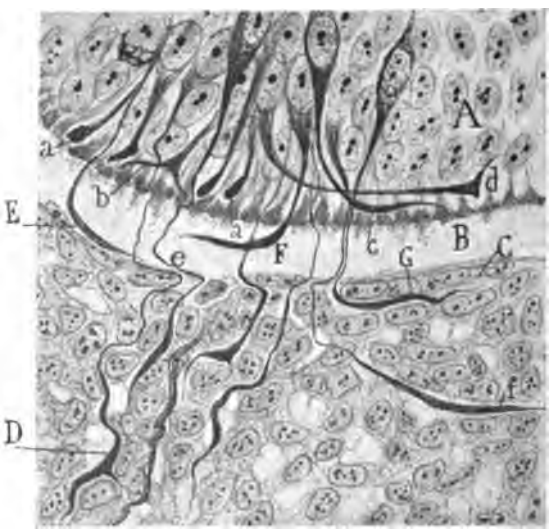


Fig. 6. — Embryon de canard de la 70e heure. Première ébauche des racines motrices de la moelle épinière; A, moelle épinière; B, espace périmedulaire; C, mem. limitans meningea; E, F, cônes d'accroissement engagés dans l'espace perimedullaire; D, cône bifurqué; G, *f*, cônes egarés qui marchent vers la région dorsale; *e*, fibres disposées en escalière; *d*, *a*, cônes en palissade: *c*, *d*, cônes marchant en sens anteropostérieur.

axones à l'intérieur des centres nerveux. Relevons maintenant quelques données et quelques inductions rationelles qui ne sont pas favorables à la théorie de Hensen-Held.

*a*) Commençons d'abord par une observation négative: durant ces études, qui ont porté sur une centaine, environ, de préparations bien réussies, nous n'avons guère trouvé les anastomoses interneuronales signalées par Held dans la phase de neuroblaste primordial ou dans celles qui viennent après. Dans nos coupes on rencontre les deux cas suivants: ou bien le protoplasma neuroblastique n'est imprégné qu'à peine, ou pas du tout, et alors il est impossible de reconnaître la veritable disposition de ses contours; ou bien le protoplasma, suffisamment coloré en brun, mon-

tre des limites bien nettes, qui sont souvent en contact, mais jamais en continuité de substance, avec les corpuscules voisins.

Ajoutons que, dans nos préparations, quand les cônes de croissance sont placés dans des bonnes conditions d'observation, ils semblent toujours cheminer librement dans les interstices de la charpente épithéliale; et cela aussi bien dans l'épaisseur de la *plaque médullaire* que dans la lisière sous-basale périphérique, là où le *voile marginal*, premier rudiment de la substance blanche, fera ultérieurement son apparition.

Il y a naturellement des cas dans lesquels, par suite de l'action altérante et coagulante des réactifs, quelques fibres ou cellules nerveuses semblent agglutinées; tous les réactifs, l'alcool, l'acide osmique, le sublimé, sont de très mauvais fixateurs du tissu nerveux embryonnaire et y produissent un grand nombre d'altérations. Ainsi dans la fig. 2, *K*, nous montrons trois neuroblastes rétiniens en contact qui semblaient être fussionés. Mais en revanche, dans les points où les neuroblastes sont colorés d'une façon intense et suffissamment écartés des fibres épithéliales ou des corpuscules nerveux voisins, on peut se convaincre très aisément de leur individualité. Ainsi nos croyons que les *plasmodesmes* et *neurodesmes* intracentraux, dessinés ou photographiés par Held, ainsi que ses anastomoses interneuroblastiques, sont des productions artificielles, amenées par les réactifs et exagérées encore par quelqu'accident de préparation. Peut-être la pyridine provoque-elle des coagulations interstitielles de quelque albuminoïde, dont les filaments, trop apparents dans les coupes à la paraffine, ont pu tromper M. Held (1).

(1) Lors de notre visite au Laboratoire de M. Held, nous avons examiné les neuroblastes sensitifs anastomosés (ganglion de Gasser de l'embryon du canard de 8 jours) decrits par ce savant. En éffet, l'observation attentive de ces éléments, produit impression d'un phénomène de fussion ou de continuité du reticulum neurofibrillaire entre deux ou trois neuroblastes bipolaires voisins. Mais même en admettant que ces images ne soient pas des produits artificiels, elles ne sauraient avoir la grande importance que Held, dans son desir très naturel de chercher des arguments à l'appui de sa théorie de l'incrustation, leur a données. Car il faut tenir compte de ces observations indéniables : 1. Les apparences de fussion des neuroblastes sensitifs sont si exceptionelles que sur quelques douzaines de coupes bien réussies du ganglion de Gasser de l'embryon du poulet du 3e au 4e jour de l'incubation (fixation avec alcool ou pyridine), elles manquent presque completement ; les cellules ganglionnaires affectent de préférence une forme bipolaire et se montrent parfaitement independantes. 2. Dans les mêmes préparations de Held l'immense majorité des cellules sensitives du ganglion mentionné sont bipolaires et non anastomosées. 3. Enfin, depuis le 4e ou le 5e jour de l'incubation, les dispositions de fussion ou d'anastomose font complétement defaut. Por consequence, si en vertu d'une deviation accidentelle des tendances autotropiques des neurofibrilles, se produit entre les neurones voisins très embryonnaires un certain état *plasmodial ou sycintial*, cet état est transitoire et ne saurait servir d'argument pour expliquer la pénétration intraprotoplasmique, suppo-

*b*) Les cellules épithéliales, de même que les neuroblastes, sont libres et ne montrent pas le moindre vestige d'une disposition reticulaire (***neurospongium*** de His), qui puisse servir de voie pour les cônes de croissance.

Ce fait négatif, sur lequel nous avons insisté maintes fois, est évident surtout dans la rétine embryonaire, dont les cellules épithéliales primitives se montrent parfaitement lisses dans tout leur parcours, depuis la limitante externe jusqu'à l'interne. Et cette disposition est constante, aussi bien dans les rétines traités par la méthode de Golgi que dans celles étudiés à l'aide de la dissociation (rétines de foetus de mammifères et d'embryons d'oiseau du 5$^{e}$ au 12$^{e}$ jour).

Même dans le cerveau et la moelle épinière, la charpente épithéliale primitive apparait d'abord lisse, comme dans la membrane visuelle; les courtes épines qui existent au niveau de la plaque médullaire, entre les neuroblastes, ne s'anastomosent jamais; elles se mettent simplement en contact réciproque (Golgi, Cajal, Lenhossék, Retzius, Athias, Sala, Kölliker, &.). Comme nous le montrons dans nos figures (1), les fibres radiales sont parfaitement lisses au niveau du voile marginal, endroit parcouru par les axones embryonnaires.

On nous répondra peut-être que le chromate d'argent ne colore qu'une portion de la charpente néuroglique primitive, et qu'il y a, dans la substance grise embryonnaire, bien de choses qui échappent à son action. A quoi nous répondrons que, même dans les préparations ordinaires, c'est-à-dire colorées par la hematoxyline ou les anilines, on ne réussit à découvrir nettement, entre les neuroblastes, qu'un plexus indécis (pas un réseau), lequel pourrait bien être constitué par les fibres radiales, par leurs appendices en contact et par les axones qui se logent dans les interstices et croisent souvent les cellules épithéliales à angle droit. En outre, lorsqu'il s'agit d'interpréter des apparences très sujettes à discussion, il nous semble plus prudent de s'en tenir, au moins provisoirement, aux images precises et électives de la méthode de Golgi, plutôt que de s'adresser aux images confuses, variables, sans coloration élective, fournies par la technique commune, qui ont donné lieu à un grand nombre de mécomptes.

*c*) Ainsi que nous venons de le dire, dans la rétine, la moelle, le bulbe, le cerveau, &., la marche intracentrale des fibres embryonnaires nous révèle deux moments mécaniques successifs: 1.°, les cônes marchent d'abord

sée chez l'adulte, des neurofibrilles emanées des boutons nerveux terminaux. Il faut, de plus, ne pas oublier, que dans les ganglions complétement developpés jamais on ne réussit à surprendre une communication directe entre les nids nerveux pericellulaires et le protoplasma du corpuscule ganglionnaire.

(1) Voyez : Textura del sistema nervioso, &, fig. 196 et 197.

dans un sens radial, en suivant l'orientation des cellules épithéliales, et sans éprouver la moidre ressistance; 2.°, après avoir rebondi sur la basale externe, les axones prennent une direction perpendiculaire, ou presque perpendiculaire, aux fibres épithéliales, en glissant longitudinalement sous la limitante. (Voir fig. 7).

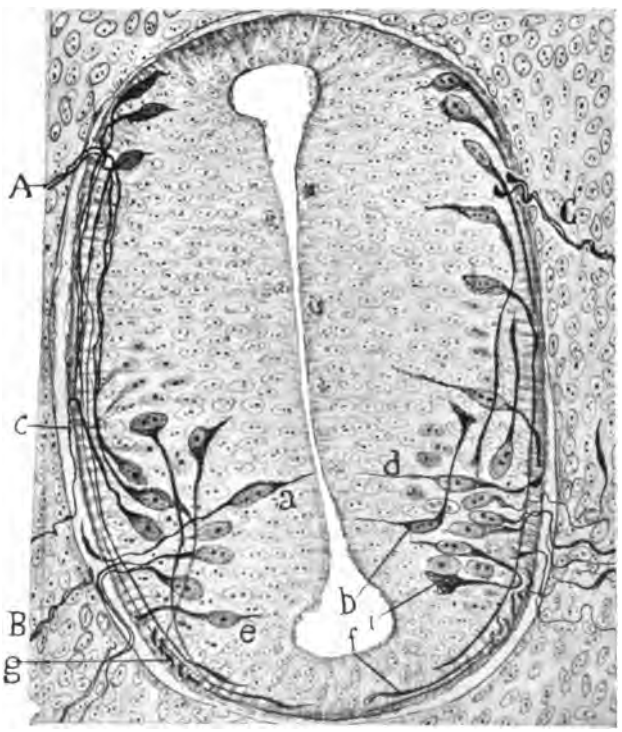


**Fig. 7. — Embryon du poulet de la 58e heure. Moelle lombaire. A, fibres postérieures motrices; B, racines anterieures; C, fibres sensitives terminées en massue; *a*, cellule bipolaire: *e*, *d*, cellules bipolaires en palissade; *b*, *i*, cellules pourvues de massues geantes; *f*, fibres commissurelles; *g*, ebauche du cordon antérieur; *c*, axon moteur traçant un détour dans l'espace vaginal.**

Dans la rétine cette route tangentielle mène à la vésicule cérébrale antérieure; dans la moelle épinière et pour un grand nombre de neurones (les commisuraux) elle est dorso-ventrale et conduit au raphe (fig. 7). Si quelquefois certaines fibres commisurales de la moelle, dans leur marche sagittale, et surtout au niveau du raphe, s'écartent un peu de la membrane limitante externe, cela tient à ce que, comme nous l'avons depuis longtemps reconnu, les excroissances nerveuses terminales, qui arrivent les dernières à destination, trouvent l'espace sous-basal déjà occupé par les fibres qui les ont dévancées; elles sont par conséquent forcées de se pla-

cer inmédiatement au dessous de ces dernières. Naturellement, en explorant avec minutie les préparations, on pourrait trouver quelques exceptions à cette loi d'accroissement, ce qui semble prouver que le cône nerveux terminal est susceptible, lui aussi, de changer de direction, lorsqu'il est repoussé par des massifs nerveux ou épithéliaux presque impénétrables.

*d) Cônes d'accroissement colosaux et axones égarés.*—En général, la portion neurofibrillaire du cône d'accroissement intramedullaire est mince, se terminant, ainsi que nous l'avons déjà consigné, en pointe de pinceau ou de petité brosse. Mais parfois le bout axonique s'hypertrophie devenant triangulaire, ovoïde ou semilunaire et affectant une épaisseur supérieure même à celle des corps des neuroblastes. Très souvent ces renflements colosaux appartiennent à des cylindres-axes égarés et comme arretés en route par quelque obstacle imprevu. Dans la fig. 7, *i*, nous dessinons un neuroblaste moteur dont l'axone, muni d'une massue hypertrophiée, se dirigeait par erreur vers l'épendyme. Des éléments pareils s'observent aussi dans le bulbe rachidien (fig. 8, *F*).

Tous ces faits sont très significatifs pour la controverse. Car si l'obstacle opposé par les membranes limitantes décide très souvent de la route definitivement adoptée par les fibres en voie de croissance; si quelquefois les cônes desorientés s'arretent ou s'égarent devant les obstacles, et presentent à cause de ce repos forcé des dimensions superieures à celles des corpuscules épithéliaux et leurs apendices; si enfin dans les premières stades de la croissance intracentrale des axones, les choses semblent se passer comme si la progression des cônes terminaux se faisait librement dans le sens de la moindre réssistance, en utilisant comme voie de passage les interstices interépithéliaux et sous-basaux, à quoi bon compliquer les choses en admettant l'existence d'un reticulum vecteur préexistant?

*e) Neuroblastes intervertis et cellules tombées par accident dans le liquide ventriculaire.*—Sous le nom de ***neuroblastes intervertis***, nous designons certaines cellules, trouvées récemment par nous dans les embryons, qui ont peut être subie, par quelqu'acident, une inversion polaire initiale. En vertu de cette désorientation, le cône de croissance, au lieu d'aller, comme d'ordinaire, vers la membrane limitante externe, se dirige vers la limitante interne, tandis que l'expansion épendymaire prend la direction contraire (fig. 8, *D*, *E*).

Naturellement cette inversion, si elle est reelle, se produit dans les premières phases de l'évolution, lorsque les cellules nerveuses embryonnaires ne sont pas encore susceptibles d'imprégnation. Lorsque le nitrate d'argent les imprégne (des la 54ᵉ-64ᵉ heure de l'incubation) elles montrent déjà un reticulum fibrillaire très apparent, qui se détache parfaite-

ment sur le fond jaune transparent des corpuscules épithéliaux, et deux expansions polaires, dont la plus robuste, c'est-à-dire l'axone, a déjà atteint une longueur considérable.

Au point de vue de l'agencement de ce dernier prolongement, on distingue deux variétés de cellules, qui correspondent probablement à deux phases évolutives différentes; dans quelques éléments, le cône de croissance, arrêté dans son mouvement centripète par la membrane limitante interne, glisse tangentiellement en dehors, en décrivant un arc très

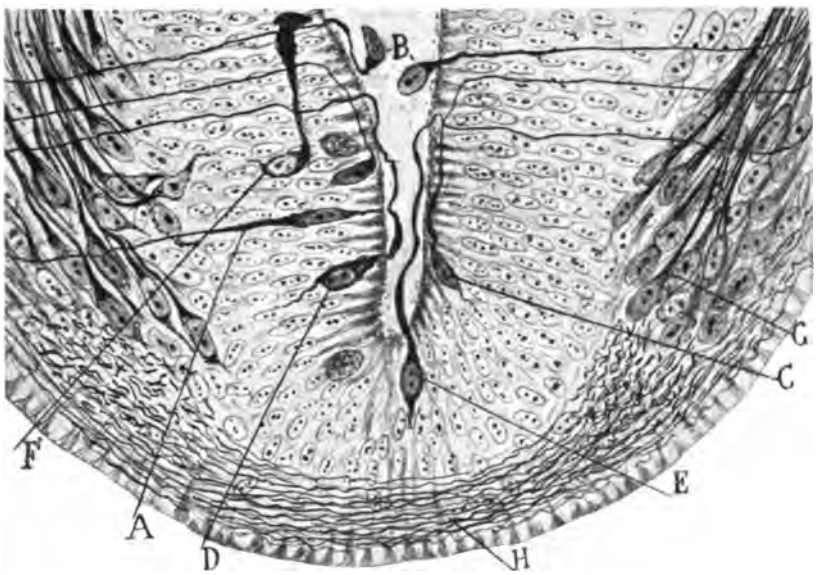


Fig. 8. — Embryon de poulet de quatre jours. Region du bulbe rachidien (portion basale). A, neuroblaste bipolaire deplacé; B, neuroblastes tombés dans la cavité ventriculaire; D, E, neuroblastes dont l'axon dirigé à la periphèrie croisse le liquide ventriculaire; C, neuroblaste tangentiel ou subventriculaire; G, noyau moteur du nerf vague; F, neuroblaste garni d'un cône géant.

ouvert, pour devenir, en définitive, centrifugue, et se réunir aux fibres motrices congénères (fig. 8, *C*); dans d'autres cellules, au contraire, il pousse avec énergie contre la membrane basale interne, qu'il perfore, et pénètre dans le liquide ventriculaire; il s'accroit librement dans ce dernier et, sollicité ailleurs, et parfois à une grande distance de son émergence, par quelque influence attractive de la paroi épithéliale (*E*, *D*), il retourne dans le noyau moteur correspondant, pour se joindre, en définitive, à ses fibres congénères, après un exode plus ou moins long et accidenté. Nous désignons les éléments de la première variété, qui es la plus fréquente, sous le nom de *cellules à arc sousbasal*, pour les distinguer de ceux de la seconde, que nous appelons *cellules à arc intraventriculaire*.

Des exemples saisissants de ces deux variétés neuroblastiques sont représentés dans les figs. 8 et 9. Remarquons que presque toutes ces cellules sont à la phase de bipolarité et que, dans les cellules à arc intraventriculaire, la portion initiale de l'axone est souvent très grosse, avec quelques renflements (fig. 8, *D*). Enfin, l'expansion épendymaire, devenue centrifuge, se montre parfois en voie d'atrophie. de même que les éléments congénères non émigrés. Dans la fig. 9, *G*, nous représentons un corpuscule à arc intraventriculaire, qui est très remarquable et intéressant au point de vue du mécanisme de croissance de l'axone. Cet élément,

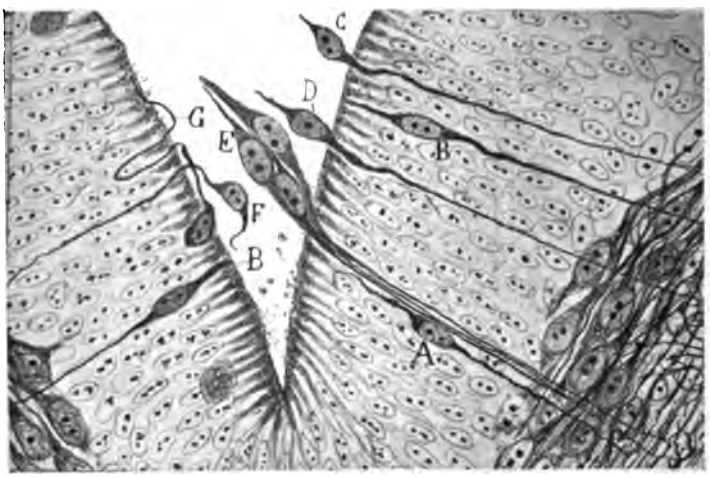


**Fig. 9. — Coupe de la portion basale du bulbe rachidien. Poulet du quatrième jour de l'incubation. A, B, cellules bipolaires deplacées; C, D, neuroblastes tombés dans le ventricule; E, groupe de neuroblastes plongés dans le liquide épendymaire; G, neuroblaste dont l'axon traçait une anse dans la muraille épithéliale.**

déjà arrivé à la phase unipolaire, possède un axone qui, après avoir essayé infructueusement de régagner la substance grise, en retraversant l'épithélium, tombe de nouveau dans la cavité ventriculaire. Malheuresement cet axone étant coupé, nous ne pouvons pas savoir s'il a eu la chance de réussir dans ses tentatives.

Ces singuliers corpuscules intervertis constituent sans doute des formes pathologiques. Néanmoins on les rencontre avec une certaine fréquence chez les embryons du 3e au 4e jour de l'incubation. Ils abondent surtout dans le bulbe rachidien, particulièrement au niveau de la région des noyaux d'origine des nerfs vague et glossopharyngien (noyaux moteurs dorsaux), ainsi qu'au niveau du noyau de l'hypoglosse. Il est à noter aussi qu'ils accusent une préférence pour l'angle ventriculaire du raphé;

dans les régions latérales du bulbe (*Flügelplatte* de His) ils ne s'observent jamais.

Quant aux *neuroblastes intraventriculaires*, ils sont bien connus des auteurs. His les a déjà mentionnés il y a longtemps, et nous possédons une microphotographie originale de ce savant, dans laquelle le soma tout entier d'un de ces corpuscules apparait comme submergé dans le liquide épendymaire de la moelle épinière. D'autres auteurs, tels que Lenhossék et Held, les ont retrouvé aussi dans les préparations colorées par les méthodes usuelles. Mais comme ces éléments n'avaient pas été imprégnés par les methodes plasmatiques ou neurofibrillaires, on pouvait douter qu'ils représentassent des neuroblastes vivants en voie de croissance (1).

Tout dernièrement nous avons coloré, d'une façon très intensive, à l'aide du procédé de l'argent réduit, des neuroblastes intraventriculaires qui paraissent si normaux, en ce qui concerne leur structure et leur colorabilité, qu'il est impossible de ne pas les considérer comme des cellules vivantes, malgré l'ambience anormale où ils se trouvent. Comme les neuroblastes intervertis, ils siègent de préférence à la région bulbaire inférieure, au niveau de la plaque basale de His, qui est le lieu d'origine de la colonne motrice antérieure. Ainsi qu'on le voit dans la fig. 9, *D*, *C*, la plupart de ces cellules sont à la phase de bipolarité; néanmoins on en rencontre aussi qui sont très nettement unipolaires, ou au stade de neuro-

(1) Peut être aussi les éléments intervertis et les intraventriculaires sont la même chose, et réprésentent des phases topographiques diverses d'une cathégorie de neuroblaste égaré et tombé accidentellement dans le liquide ventriculaire. Ainsi, au lieu de supposer que l'axone de la cellule intervertie pousserait vers la cavité épendymaire, on pourrait aussi bien imaginer que c'est le corps neuroblastique celui qui se deplace en gagnant, d'abord la basale, puis le ventricule; enfin, après un detour plus ou moins compliqué, le soma flotant pénétrerait dans la muraille épithéliale s'y frayant un pertuis pour devenir en definitive un neuroblaste arciforme subbasal.

Cette hypothèse aurait l'avantage de subordiner toutes les formes decrites à un mécanisme unique et simple; mais, tout en admettant cette conception, il faudrait attribuer au soma un amoeboidisme et une capacité d'orientation chimiotactique egaux ou même superieurs à ceux atribués aux axones et cônes d'accroissement. Il serait aussi necessaire d'attribuer à la muraille épithéliale une grande mollesse et mobilité, en vertu desquelles les interstices se laisseraient élargir très facilement à la moindre sollicitation du soma flotant ou de son prolongement ventriculaire. Cependant l'absence de cellules dont le corps se trouve dans le stade initial de ce travail de reintégration épithéliale, et les cas pas exceptionales de neuroblastes égarés et retombés dans le liquide ventriculaire après un éxode compliqué à travers la muraille épitheliale (fig. 9, *G*), sont les raisons qui nous ont empeché d'admèttre sans reserves l'hypothèse unitaire.

Du reste, nous ne considérons pas tranchée la question; elle demande encore des nouvelles recherches. L'imprégnation des phases primordiales des cellules supposées interverties, c'est-à-dire avant que leur cône d'accroissement arrive au ventricule, serait très significative à ce point de vue. Il le serait aussi le manque absolu de ces éléments.

blaste de His; elles sont absolument dépourvues de plasmodesmes ou d'appendices latéraux. Dans ce cas, nul doute ne peut être émis concernant la disposition du soma neuroblastique, parce que celui-ci se détache admirablement sur le fond transparent et incolore du ventricule. Parfois, au lieu d'un corpuscule isolé, on en surprend un groupe de deux, trois ou davantage (fig. 9, *E*) qui fait suite à un faisceau d'axones, lesquels se continuent probablement avec les fibres radiculaires du nerf vague (noyau dorsal moteur?). Du reste cette émigration en masse est très exceptionelle et, bien qu'elle porte sur des éléments déplacés spontanément, et situés au dessous de la limitante interne, il nous semble probable qu'elle est produite par la collaboration d'influences mécaniques diverses peut-être consécutives aux maneuvres opératoires (prise de l'embryon, section avec les ciseau, etc. (1).

La continuation de l'axone de ces éléments avec les faisceaux radiculaires des noyaux moteurs correspondants, se constate très bien dans les corpuscules isolés (fig. 8, *B*). Ce prolongement parait composé d'un faisceau compact de neurofibrilles, d'aspect tout-à-fait normal. Le fait que les neuroblastes submergés dans le liquide ventriculaire possédent un axone semblable à celui des éléments congénères non déplacés, nous prouve l'inocuité relative du phénomène migrateur et du séjour intraventriculaire.

Quant au degré d'écartement du corps cellulaire submergé, il varie suivant les cas; ordinairement très brève, la portion libre de l'axone atteint parfois quelques centièmes de millimètre; dans ce cas le segment nerveux baigné par le liquide ventriculaire est un peu renflé et même flexueux (fig. 8, *F*).

Entre les neuroblastes intraventriculaires et ceux qui sont placés dans leur situation normale, il existe les formes de passage; la plus interessante est celle que représente la fig. 9, *B*; il s'agit de corpuscules déplacés qui siègent très près du ventricule et qui possèdent deux prolongements (phase de bipolarité): une expansion épendymaire, qui s'étend jusqu'à la membrane limitante interne, et une autre expansion, l'axone, qui suit une direction centrifuge jusqu'au noyau moteur correspondant (fig. 9 et 8, *A*). A notre avis ce sont ces éléments placés dans le voisinage du ventricule qui tombent par accident dans la cavité de celui-ci.

Tous ces faits, il faut le reconnaître, ne sont pas en harmonie avec la

(1) Dans un cas où l'embryon fut accidentellement comprimé entre les mors d'une pince, on trouva, dans le bulbe, un grand nombre de neuroblastes tombés en masse dans le liquide épendymaire. S'agissait-il d'une simple coïncidence? En tout cas nous croyons qu'il faut reprendre cette expérience, faite par hasard, afin de déterminer jusqu'à quel point les phénomènes dont nous nous occupons sont influencés par des causes traumatiques.

théorie de Hensen-Held; ils révèlent tout d'abord, dans le soma, le cône de croissance et l'axone primordial, une liberté de mouvement et d'allure qui ne se concilie pas facilement avec la supposition d'un système de liens interneuronaux (plasmodesmes et neurodesmes), ni avec celle d'une charpente de voies préétablies par lesquelles les fibres nerveuses jeunes seraient obligées de marcher. Bien au contraire, d'accord avec la doctrine classique de His, ils nous mettent sous les yeux, la faculté qu'ont les axones et même les somes, de glisser par les interstices interépithéliaux, de tomber même, par erreur ou par accident, dans le liquide ventriculaire; et tout cela sans perdre d'une façon appréciable leur vitalité, puisqu'ils sont encore capables de donner origine à des fibres nerveuses définitives.

Ces faits doivent être rapprochés des observations de Harrison, qui a vu les axones s'accroître librement dans la cavité péritonéale (expériences de transplantation de morceaux larvaires); ils doivent être également mis à côté des constatations, faites récemment par Perroncito et par nous, concernant la faculté que possédent les boutons de croissance des nerfs régénérés, de traverser les caillots sanguins et les exsudats pathologiques en l'absence de toute cellule de Schwann. Du reste, il y a longtemps que Vanlair a démontré que les fibres du bout central d'un nerf coupé en régénération poussent même au travers des conduits de Havers de fragments osseux interposés. Enfin, parfois nous avons constaté, dans la moelle du chien et du chat nouveau-nés, l'existence de fibres nerveuses traversant accidentellement la cavité épendymaire.

Quelques unes de ces observations ont déjà été citées et discutées par Held, qui prétend les mettre d'accord avec sa théorie, en invoquant d'une part la propriété, qu'a, suivant lui, la zône fibrillogène du neuroblaste, d'engendrer, en vertu d'une sorte de *vis-à-tergo*, l'axone embryonnaire, même au travers des milieux les plus défavorables, et d'autre part en alléguant la non-validité des objetions basées sur les faits anatomo-pathologiques ou anormaux. Mais ces arguments ne nous paraissent pas suffisamment convaincants.

Remarquons d'abord que l'hypothèse de la *vis-à-tergo*, avec laquelle Held pretend expliquer le phénomène de la croissance des axones dans le liquide ventriculaire, ou dans les milieux organiques anormaux, n'est au fond qu'une concession à la conception de His. *Vis-à-tergo* de la zône fibrillogène et croissance par amoebisme du cône nerveux terminal impliquent la même idée et supposent que la force de propulsion de la fibre nerveuse est constante et obéit à des conditions intérieures, c'est-à-dire, à des conditions qui résident dans le corps même du neurone. Nous sommes d'accord au sujet de cette interprétation que nous avons admise il

y a longtemps, après His, pour expliquer la croissance des cônes terminaux; seulement nous ne pouvons pas comprendre pourquoi, admettant pour certains cas pathologiques cette explication, qui met complètement de côté les plasmodesmes et les voies préétablies, M. Held n'ose pas la généraliser aux cas normaux, auxquels elle s'applique également bien.

Toutefois, la conception de His de la croissance continue à travers les obstacles mécaniques, ne suffit pas. Il faut en outre admettre que les cônes de croissance normaux ou égarés, sont impressionés par quelque chose (substance chimiotactique) qui vient des foyers nerveux, des épithéliums extramédullaires et de la plaque musculaire. C'est seulement à cette condition que l'on peut comprendre les cas que nous venons de citer, par exemple, le fait que les axones égarés dans le liquide céphalo-rachidien parviennent, en définitive, à retrouver leur chemin et à constituer des fibres motrices ordinaires (1).

Quant aux préventions que M. Held semble manifester à l'égard des inductions tirées de l'évolution nerveuse pathologique, nous les trouvons très exagérées. A notre avis, c'est précisement dans le domaine du développement anormal du système nerveux que nous devons chercher des données de grande valeur pour la solution du problème neurogénétique. Par l'expérimentation (méthode des ablations, transplantation de nerfs, section de ceux-ci, etc.) on s'efforce de retrancher quelques unes des conditions possibles d'un phénomène, afin d'en fixer mieux la cause et le mécanisme; de même, la nature dans les deviations de l'ontogénèse des centres nerveux, réalise de très délicates et très intéressantes expériences, dans lesquelles la suppresion d'une condition, supposée nécessaire, simplifie notablement le problème et nous permet de faire des hypothèses rationnelles sur les véritables causes des phénomènes évolutifs. Par exemple, quand un axone pénètre par hasard dans une cavité, ou quand les axones d'un nerf régénéré croissent à travers d'un caillot sanguin, cela équivaut à la suppresion des *Leitzellen* (ou cellules de Schwann), c'est-à-dire à la suppresión d'une condition considerée à tort nécessaire dans l'acte néoformatif des fibres nerveuses. Nous ne devons pas oublier, en outre, que les phénomènes anatomo-pathologiques, ne sont autre chose que les processus normaux ralentis, éxagérés, inopportunement provoqués; ces processus sont parfois déviés mais ils mettent toujours en jeu les mêmes ressorts et les mêmes principes que dans les actes physiologiques.

(1) Dans l'hypothèse de l'identité des corpuscules intervertis et de ceux tombés dans le liquide ventriculaire, c'est le soma qui s'impressionnerait par les substances chimiotactiques et chercherait son chemin à travers la muraille épithèliale avec independane des voies intracellulaires supposées préetablies.

**II. Les cônes de croissance sont complètement libres dans leur passage à travers l'espace vaginal ou périmédullaire.**

Nous appelons *espace vaginal* ou *périmédullaire*, le vide circulaire qui apparait dans les coupes autour de la moelle embryonaire, quelle que soit la méthode employée, entre la membrane limitante externe et la première assise des cellules connectives aplaties destinées à produire ultérieurement les méninges (*membrane limitans meningea* de His). Sur le vivant il peut se faire que cette fente, que His représente très large chez les embryons humains, soit plus étroite, ou même n'existe pas, se réduisant, comme les lacunes conjonctives, à une cavité virtuelle. Il est aussi très probable qu'un pareil élargissement est produit par les réactifs coagulants, qui agissent en condensant le tissu médullaire plus énergiquement que la charpente mésodermique. Pour l'objet que nous persuivons, ce qu'il importe surtout de faire remarquer, c'est que dans cette lacune périmédullaire nous n'avons jamais trouvé la moindre trace de ces fibres unissantes, decrites et figurées par Hensen ni de prolongements de *Leitzellen* en continuité avec l'appareil de soutenement de la moelle embryonaire.

Examinons maintenant attentivement la marche des cônes de croissance à travers l'espace vaginal. Dans la fig. 6 nous répresentonts les principales variétés de situation et de forme adoptées par les fibres motrices de la moelle du canard (3 jours à peu près d'incubation). Remarquons d'abord que toutes les excroissances nerveuses terminales, une fois arrivées à l'espace périmédullaire, glissent à la surface de la *m. limitans meningea*, où elles paraissent chercher à l'aveuglette un chemin que les unes trouvent immédiatement, tandis que les autres ne le rencontrent qu'assez loin et après quelques tâtonnements. On aperçoit des cônes qui, désorientés et perdus dans la lacune périmédullaire, parcourent dans un sens antéro-postérieur ou *vice-versa*, un grand espace, pour rebrousser chemin à l'improviste et s'insinuer, en définitive, entre les corpuscules mésodermiques (fig. 7, *C*). Plus heureuses, d'autres fibres n'ont à fournir qu'un petit trajet, en forme de barreau d'échelles, pour parvenir au mésoderme. Il va sans dire que, pendant ce trajet intravaginal, l'axone de même que la massue de croissance, apparaissent parfaitement nus, sans la moindre escorte cellulaire.

Nous voilà donc en présence du même argument déjà indiqué à propos des cellules interverties. Si pendant le trajet intravaginal, qui constitue une cause perturbatrice de l'orientation des cônes, et sans l'aide de *Leitzellen*, les fibres nerveuses sont en mesure de retrouver leur route, malgrè quelques égarements passagers, cela dénote que les causes de l'orientation de ces dernières ne sont pas d'ordre mécanique, mais plutôt d'or-

dre chimique, peut-être faut-il les rechercher dans la présence de substances chimiotactiques positives, dont la diffusion vers la moelle, à travers les interstices connectifs, exciterait l'amoebisme nerveux.

III. **Les fibres nerveuses marchent et croisent à travers le mésoderme, en profitant les interstices cellulaires. Les Leitzellen et leurs expansions anastomosées, sont toujours situées à côté des axones qui, par suite de l'action perturbatrice des réactifs (pyridine, alcohol, etc.) s'accolent ou s'agglutinent partiellement à la charpente mésodermique.**

Dans nos travaux recents sur la neurogénèse, nous croyons avoir représenté fidelement le disposition qu'offrent les fibres radiculaires motrices et sensitives, chez l'embryon du poulet, à partir de la 64$^{e}$ heure de l'incubation. Etant donné l'objet de ces figures, qui était de démontrer, contre les polygénistes, la continuité originaire des fibres nerveuses, nous avions un peu negligé les détails concernant les connexions des cellules mésodermiques avec les fibres en voie de croissance, connexions qui, on le comprendra aisément, présentent pour M. Held une importance de premier ordre. C'est pourquoi ce savant nous accuse de n'avoir pas dessiné fidèlement les préparations microscopiques, et surtout d'avoir mis de côté les *Leitzellen* et leurs plasmodesmes qui, d'après Held, entourent complètement les massues et les axones, les guidant pendant leur trajet vers la périphérie. A ce point de vue, il trouve complètement inacceptables les figures 11, 12, 13, 14, 18, 20, 21, 22 et 23, qui montrent de préférence des faisceaux nerveux engagés dans des vides intercellulaires.

Toutefois, nous croyons n'avoir pas mérité les censures de M. Held. Notre illustre ami semble oublier qu'un dessin histologique n'est jamais une copie impersonnelle de tout ce qui se trouve dans une préparation. Si cela était vrai, nos figures deviendraient par trop compliquées presque incompréhensibles. En vertu d'un droit incontestable, le dessinateur scientifique fait abstraction, au profit de la clarté et de la simplicité, d'une foule de détails inutiles; il supprime les choses qui n'ont qu'une importance secondaire, ou qui, au contraire, en ont une assez grande pour mériter d'être reproduites à part. A notre avis, ce qu'il faut exiger d'une figure scientifique non schématique, ce n'est pas qu'elle rende tout, mais qu'elle ne renferme pas d'éléments subjectifs et que son auteur n'ait pas été conduit á fausser la représentation de la nature par des idées ou des préjugés théoriques. Et nous tenons à declarer que si parfois nos dessins manquent de détail, en compensation, tout ce qu'ils présentent bien en vue a été copié avec toute la fidelité possible. Nos artifices de dessin se réduisent à réunir quelquefois en une seule figure, afin d'en diminuer le nombre, des objets (cellules ou fibres nerveuses peu abondantes) qui se trouvent épars dans deux au trois coupes successives. Malgré tout, nous

sommes très loin de considérer nos dessins comme impeccables, mais nous préferons, de beaucoup, pécher par omission que par excés; nous aimons mieux négliger, par exemple, les parties peu importantes, ou celles que l'on n'aperçoit pas très nettement, plutôt que de reproduire scrupuleusement des images qui pourraient être jugées, par un critique un peu sévère (1) comme des dispositions éventuelles, ou des artifices de préparation.

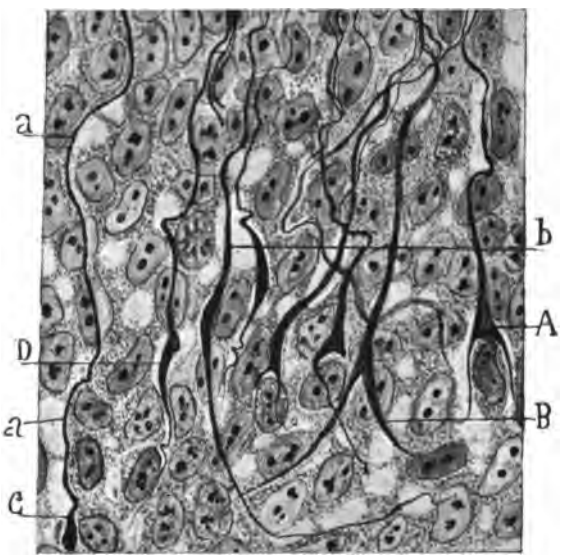


Fig. 10. — Cônes d'accroissement arrivés à la proximité du myotome. A, cône bifurqué et apliqué sur un corpuscule conjonctif; B, division d'un cône s'acheminant par des interstices cellulaires; C, bouton terminal; *a. b*, portions libres des axones dans les lacunes mésodermiques.

Mais examinons, maintenant la marche des fibres nerveuses à travers le mésoderme, et voyons quelles sont, à notre avis, les connexions de ces fibres avec la charpente conjonctive.

a) *Marche des fibres motrices.*—Dans la fig. 10 nous reproduisons, avec toute l'exactitude possible, des fibres radiculaires très jeunes, telles qu'on les observe chez l'embryon de poulet de la 52e à la 56e heures de l'incubation (région lombaire) à l'aide de coupes intensivement imprégnées; dans ces coupes le protoplasma des cellules conjonctives se présente avec une nuance chatain et les noyaux sont parfaitement colorés.

(1) A notre avis, la plupart des erreurs comisses ces derniers temps dans le domaine de la fine structure de la substance grise tiennent precisement à l'oubli de ce principe rationnel d'interpretation, savoir : de ne pas dessiner et considérer comme chose réelle que ce qui se montre constamment et nettement à l'aide de méthodes intensivement selectives.

Notons d'abord la forme et la position des cônes de croissance, qui ont envahi le mésoderme. Ces excroissances, qui presentent une couleur café et qui ont un aspect finement strié, affectent des formes un peu diverses, pour s'accomoder aux interstices conjonctifs et en raison de la rapidité variable de leur marche: ovalaire, en pointe de pinceau, en brosse, en cône renversé, etc.; mais la plus frequente, à en juger par nos préparations, est celle en grain d'orge (fig. 6, *f* et fig. 10, *D*) avec une pointe aigue et parfois très pâle. D'ailleurs, la forme et la dimension de la massue terminale varient suivant les obstacles qu'elle rencontre dans son mouvement de progression et suivant qu'elle reste indivise, ou bien qu'elle se prépare à fournir une branche. Quand les cônes ne trouvent pas de difficultés dans leur route, ils s'allongent et deviennent minces, pâles et trés peu flexueux. Au contraire la présence d'un obstacle, qui arrête passagèrement l'impulsion amiboïde, produit souvent des cônes gros, à base périphérique, parfois des boutons terminaux intensivement colorés (fig. 10 *C*). Il n'est pas rare de trouver des fibres qui, devant des obstacles insurmontables, s'égarent ou se perdent dans des régions d'où elles reviendront ultérieurement. Dans la fig. 6, *G* et fig. 11, *E*, nous reproduisons deux massues desorientées qui marchaient, par erreur, vers le territoire du ganglion rachidien.

En cas de division, processus très frequent dans les fibres radiculaires éloignées quelques centièmes de millimètre de leur point d'émergence, la massue, assez augmentée de volume, prend la forme d'un coin dont les angles basaux émettent de courts appendices. Parfois ces appendices sont très longs, minces et pâles (fig. 10, *B*). Très souvent une des bran- ou appendices de division, est plus grosse que l'autre, qui affecte la forme d'une corne. Il n'est pas rare non plus d'observer des massues bicorches nes (fig. 10, *A*) lesquels ne représentent autre chose qu'une disposition intiale de division. Enfin, et c'est une observation que nous avons faite plusieurs fois, les divisions des cônes semblent se produire à la suite d'un obstacle à leur progression. En tout cas, comme nous le montrons dans les figures 10, *A* et 11, *F*, *D*, *G* on trouve toujours dans l'angle de division une ou deux cellules connectives.

Il est à noter que les axones jeunes, durant la première période de leur évolution, et à mesure qu'ils s'allongent, diminuent progressivement de diamètre. Ainsi les premières fibres émergées de la moelle sont relativement plus grosses que celles qui sont arrivées près de la plaque musculaire et surtout plus grosses que celles qui pendant le 4$^{e}$ et le 5$^{e}$ jours de l'incubation, sont disposées en faisceaux tres serrés. Cela semble indiquer que l'allongement des axones se fait au debut, dans una certaine mesure, aux dépens de la substance même de la jeune fibre nerveuse.

Naturellement les premiers axones émigrés dans le mésoderme appa-

raissent isolés; ils marchent en faisant des grands détours pour éviter les cellules conjonctives, qu'ils se contentent de cotoyor (fig. 6 et 10). Mais lorsque le nombre des fibres arrivées au mésoderme a augmenté (du 3e au 4e jours), les plus recentes d'entre elles profitent des chemins déjà frayés par leurs compagnes plus anciennes. C'est ainsi que se forment les faisceaux nerveux primordiaux, dont la richesse en fibres augmentera notablement jusqu'au 6e au 7e jours de l'incubation. Un fait sur lequel nous

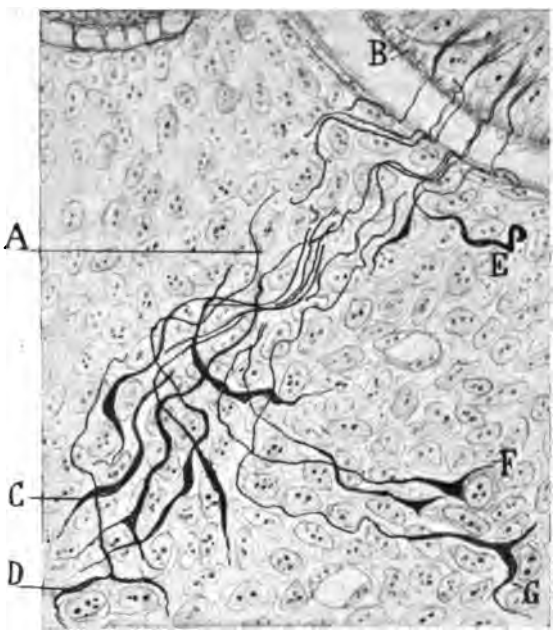


**Fig. 11. — Fibres motrices de la moelle epinière traversant le mesoderme. Embryon du poulet de la 58e heure. A, racine anterieure; B, moelle épinière; E, massue égarée et repliée.**

tenons à attirer l'attention, est que, dans l'intérieur de ces faisceaux primordiaux, les fibres nerveuses, très minces, sont en contact intime les unes avec les autres, sans qu'on puisse apercevoir aucune expansion conjonctive entre elles, ni aucun étui autour d'elles; les corpuscules adventices (*Leitzellen* de Held, *Lemmoblastes* de Lenhossék) siègent constamment entre les faisceaux, sur lesquels ils s'affirment parfois très etroitement.

Considérons maintenant les axones qui cheminent isolément. Il se prètent particulièrement bien à l'examen des connexions des fibres nerveuses avec la charpente conjonctive, pourvu que les coupes soient très minces.

Dans les figures 6 et 10 nous avons reproduit fidèlement les rapports tels qu'ils se présentent dans nos meilleures coupes, examinées à l'aide de l'objectif de Zeiss, 1,40 de 2 millimètres, avec diaphragme pour mieux saisir les contours cellulaires. Notons d'abord que les corpuscules voisins des fibres nerveuses (Leitzellen de Held) apparaissent sous les formes les plus diverses : polygonaux, fusiformes, étoilés et pourvus d'un noyau tangentiel, c'est-à-dire enveloppé d'un côté par une mince couche de protoplasma. Bien de corpuscules offrent un contour, presque lisse, qui se borne à se mettre en contac avec les fibres nerveuses et avec les cellules congénères voisines; d'autres possédent des expansions polaires qui semblent anastomosées, formant des mailles dans lesquelles on observe clairement des vides ou des lacunes qui sont occupés probablement, sur le vivant, par un liquide plus ou moins coagulable. Quant à l'orientation de ces éléments par rapport aux fibres nerveuses, on reconnait aussi des variétés. Souvent ils se disposent au long, soit entre les faisceaux nerveux, soit à côté d'eux; tandis que d'autres fois ils semblent indifférents à la présence de ces derniers, puisque leur axe principale est transversal ou oblique par rapport à la direction des axones. Ces différences d'orientation des corpuscules mésodermiques suggèrent l'idée qu'ils n'affectent aucun rapport génétique avec les fibres nerveuses, devant lesquelles ils ne font que se replier passivement, serrer leurs rangs et souvent aussi changer leur direction initiale, pour devenir plus ou moins parallèles aux nerfs embryonnaires. Naturellement cette inertie ne se maintient pas ultérieurement.

Mais relevons un fait très important pour la controverse : quelle que soit l'abondance et la proximité des éléments connectifs qui longent les axones, il est toujours possible, à l'aide d'un bon objectif, de se convaincre qu'ils n'affectent avec ces derniers que des rapports de contiguité; on observe également qu'en maints endroits, et souvent sur un très long parcours, les fibres nerveuses sont complètement isolées des corpuscules adventices et se detachent nettement dans les lacunes intercellulaires (figure 10, *b*). Du reste, l'étendue de ces segments libres varie suivant les préparations, les régions examinées et le degré d'altération (agglutination, dislocation, coagulation) produit par les réactifs fixateurs et par les maneuvres d'enrobage. Nous avons trouvé, dans le voisinage de la plaque musculaire, de pareils segments libres qui presentaient une longueur de 4 centièmes de millimètre et davantage. D'autres fois, comme nous le montrons dans la fig. 10, *a*, *b* l'endroit libre paraissait plus court.

Une autre observation, très facheuse pour la théorie de Hensen Held, est que, même dans les endroits où l'axone parait longé par les cellules adventices ou par les prolongements protoplasmiques de ces dernières

UNIVERSITY OF CALIFORNIA



(plasmodesmes), il se montre toujours parfaitement libre par un de ses côtés (fig. 10, *a* et 6, *D*). Cela nous montre qu'en réalité l'axone est appuyé, accolé aux cellules, mais non logé dans leur intérieur. Quant aux appendices protoplasmiques, ils accompagnent parfois, mais plus souvent ils croisent sous des angles variés, les fibres nerveuses, sans affecter avec elles d'autres rapports que de contact.

On peut émettre les mêmes appreciations en ce qui concerne les relations des massues terminales avec la charpente conjonctive. Ici aussi on constate très souvent que les cônes de croissance cheminent librement dans les interstices connectifs, en cotoyant parfois les cellules et leurs appendices. Sur ce point aucun doute n'est permis, les préparations ne laissant rien à désirer (fig. 10, *D*).

Pour qu'un aussi bon observateur que Held ait decrit des cellules perforées par les cônes, ou des cônes engagés dans des cordons protoplasmiques, il faut qu'il existe, dans les préparations, quelque disposition objective qui ait été l'origine de pareilles interprétations. A force d'explorer nos coupes, surtout celles faites d'après le procéde de fixation proposé par ce savant, nous avons rencontré quelques images qui, à un examen peu attentif, semblent venir à l'appui de la théorie de Held. Nous les représentons surtout dans les figures 11, *F* et 10, *B*. D'ailleurs elles s'expliquent facilement en supposant que les cônes de croissance, surtout lorsqu'ils sont en train de se diviser, s'appuient et même s'agglutinent au protoplasma des corpuscules conjonctifs. Ainsi en nous voyons la base d'un cône, pourvue de deux fines expansions, s'appliquer si intimement au protoplasma d'un élément mésodermique, qu'il semble, à première vue, que les neurofibrilles ont pénétré dans le corps cellulaire; d'autres fois le cône finit au niveau d'une cellule et, lorsqu'il se trouve au dessus au au-dessous d'elle, on a l'illusion d'un passage intraprotoplasmique; dans d'autres cas, on surprend un cône terminé par un crochet sur le contour même d'un élément contre lequel il semble s'être heurté (figure 11, *F*); il n'est pas non plus rare de trouver des cônes très allongés, qui, après avoir suivi le contours d'un corpuscule, se terminent au moyen d'une pointe pâle, qui semble incrustée dans la surface d'un appendice protoplasmique. Le risque de prendre des fibres nerveuses extracellulaires pour des fibres intracellulares est d'autant plus grand que, le noyau des corpuscules conjonctifs étant souvent très superficiel, on dirait que l'axone est en contact avec ce dernier. Mais, nous le répétons, toutes ces dispositions, et bien d'autres que l'on rencontre dans les bonnes préparations, peuvent s'interpréter simplement, sans avoir recours à la théorie de Held, si l'on se rappelle avant tout, que les fibres nerveuses, dans leur mouvement de projection vers la périphérie, doivent côtoyer tous les

obstacles qui s'opposent à leur marche, en contractant avec ils des connexions étroites de contact, que les réactifs transforment souvent en des véritables incrustations.

*Marche des fibres sensitives.*— Ayant déjà examiné, dans notre dernier travail sur la neurogénèse, l'evolution structurale des neurones sensitifs et le mécanisme de formation des racines postérieures, nous nous bornerons ici à ajouter quelques détails concernant le mode d'entrée de ces racines dans la moelle et les premières phases de leur division terminale.

Chez les embryons de poulet de 54 à 56 heures, la moelle lombaire manque presque complètement de racines sensitives, et par conséquent du rudiment des cordons postérieurs (*cordon rond* de His). En revanche, on surprend déjà, inmédiatement audessous de la *m. limitans externa*, un peu en avant de la racine antérieure, le premier esquisse de la substance blanche, représenté par quelques fibres longitudinales (figure 7, *g*). Une recherche attentive de l'origine de ces fibres nous révèle qu'elles ne sont pas autre chose que la continuation des axones commissuraux. Cela démontre que le système des fibres commissurales se développe presqu'en même temps que les racines motrices et que les fibres sensitives pénètrent dans le tube medullaire un peu après la différenciation initiale de la substance blanche.

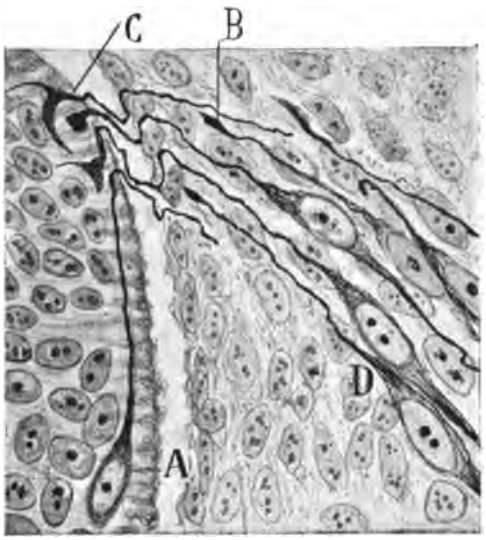


**Fig. 12.— Morceau d'une coupe transversale de la moelle et le ganglion rachidien de l'embryon de poulet de la 56e heure (Moelle lombaire). A, cellule motrice de la racine postérieure; B, cônes d'accroissement des cellules sensitives; C, arrivée et division d'une racine postérieure à la moelle épinière; D, Rudiment de ganglion rachidien. (Ces cellules sont copiées dans deux coupes successives).**

Cependant, dans quelques rares coupes de ces mêmes moelles (embryons de la 54e à la 58e heures) on surprend déjà, dans la région du ganglion rachidien, deux ou trois cellules arrivées à la phase bipolaire, ainsi que certaines fibres radiculaires en train de perforer la limitante externe médullaire (fig. 12, *D*). Il est intéressant d'étudier les étapes de cette pénétration. Remarquons d'abord, dans le ganglion sensitif, des

fibres radiculaires terminées par des cônes de croissance non encore arrivés à l'espace vaginal; il en est d'autres qui, plongés dans cette lacune, font des détours et semblent chercher à tâtons, dans la palissade épithéliale de la moelle, un interstice accesible; enfin on observe des cônes sensitifs qui ont atteint leur but et qui apparaissent en dedans de la *m. limitans externa*, sous la forme d'une volumineuse massue, sorte de réserve protoplasmique, d'où sortira la division terminale.

Dans la fig. 12, *C*, qui reproduit ces massues sensitives, on peut reconnaître aussi le mécanisme génétique de la bifurcation. Celle-ci commence par la transformation de l'excroissance finale en une massue protoplasmique triangulaire d'abord, puis bifurquée, dont les pointes croissent progressivement. L'une d'elles, qui devient une fibre robuste, marche dans un sens dorso-ventral, inmédiatement au dessous de la basale externe, tandis que l'autre, souvent plus mince et plus courte, progresse premièrement dans une direction radiale, pour devenir ultérieurement la branche descendante. Progressivement ces branches, d'abord désorientées et souvent tortueuses, s'orientent et prennent une direction longitudinale, comme si, après quelques hésitations et tâtonnements, elles finissaient par ressentir quelqu'influence chimiotactique directrice. Tout se passe donc ici comme si les prétendues voies préformées, invoquées par Held n'existaient pas, la marche des cônes de croissance se faisant au commencement d'une façon irréguliere et dans le sens de la moindre resistence.

Pendant le 3e et le 4e jours de l'incubation, un grand nombre d'axones sensitifs pénètrent dans la moelle en profitant, ainsi que nous l'avons montré dans un autre travail, des voies frayées par les premières fibres nerveuses. C'est ainsi que se forment des faisceaux très compacts, qui se heurtent en dedans contre le massif des neurones commissuraux et contre la palissade de fibres nerveuses dorso-ventrales. Elles sont, par suite, forcées de se loger immédiatement sous la limitante externe. Du reste, ce fait que les fibres nerveuses se groupent, chez l'embryon, en faisceaux denses, sans interposition de cellules, est un phénomène général dans le système nerveux. Il semble déceler l'existence d'une certaine attraction réciproque des fibres nerveuses congénères (homotropisme réciproque); mais il témoigne aussi, une fois de plus, de l'esprit de rigoureuse économie qui règne dans tous les processus organiques: en vertu de la loi du moindre effort, les fibres retardataires cherchent à suivre les routes frayées à l'avance par les fibres les premières arrivées dans les voies nerveuses en formation, surtout quand le tissu à traverser est très compacte et riche en cellules.

Il va sans dire que malgré la meilleure volonté, nous n'avons pas réussi à constaster la moindre trace de voies préexistantes dans les ganglions

rachidiens, ni dans l'espace vaginal, ni dans la région medullaire sous-basale, où circulent les fibres sensitives. Quant à la branche sensitive périphérique, elle croît suivant le même mécanisme que les fibres motrices, dont elle se distingue souvent, et particulièrement dans l'embryon du canard, par une plus grande épaisseur et par une nuance café plus foncée.

*Marche des fibres sympathiques.* — Développées plus tardivement que les axones moteurs ou sensitifs, les fibres sympathiques peuvent être étudiées très aisément dans les coupes longitudinales d'embryons de poulet ou de canard, à partir du 4e jour de l'incubation. Pour cette étude, les cordons longitudinaux formant la chaine prévertébrale sont très favorables; ces cordons se montrent de bonne heure sous la forme de plexus nerveux, mélangés à des cellules nerveuses en voie d'émigration. Comme on peut le voir dans la fig. 13, les massues terminales sont particulièrement abondantes; elles adoptent souvent la forme de boutons libres, quelquefois adossés accidentellement à des cellules connectives.

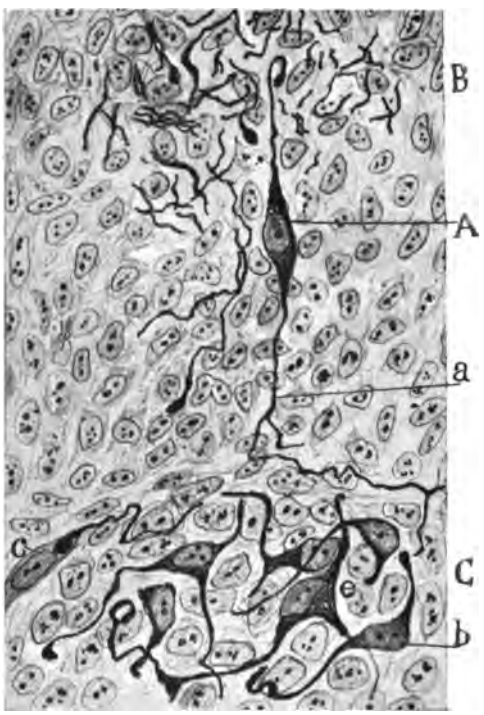


Fig. 13. — Coupe longitudinale de l'embryon de poulet de trois jours et demi. A, cellule sympatique marchant par un nerf communicant; C, ganglion sympathique; B, coupe d'un nerf rachidien; *b, c*, cellules sympathiques.

*Cellules sympathiques émigrées.* — On a beaucoup discuté sur l'origine et le mode de formation des cellules sympathiques intervertébrales et viscérales. Tandis que certains auteurs, tels que His *junior*, Onody, Romberg, Babl, &., supposent que les corpuscules sympathiques de la chaine principale émanent des racines sensitives et des ganglions rachidiens, d'autres savants par exemple, Kohn (1) s'inclinent à admèttre qu'ils tirent leur origine de la moelle épi-

(1) *A. Kohn:* Ueber die Entwicklung der sympathischen Nervensystems der Säugethiere. *Arch. f. mikros. Anat* &. Bd. 70, H. 2-1907.

nière dont ils réprésenteraient des cellules de Schwann emigrées (*lemmoblastes* de Lenhosséck, *neurocytes* de Kohn). C'est de la chaine cellulaire du paire nerveux correspondant qui partiraient les jeuns corpuscules sympathiques, lesquels, d'abord disposés en *sycintium*, constitueraient les premiers amas ganglionnaires, aprés un processus complexe de multiplication, émigration et différenciation (Kohn). Quant aux ganglions viscéraux, les avis différent aussi. Pour His, et récemment Kohn, le cordon sympathique principal serait le lieu et la souche des corpuscules sympathiques viscéraux; mais il ne manque pas de savants qui soutienent la provenance ectodermique directe de ces éléments.

Nos observations ne sont pas encore suffisantes pour nos permettre de prendre position dans cet important débat. Tout ce que nous pouvons affirmer sur ce point, c'est qu'à la 52e heure de l'incubation chez le poulet (figure 14), les cellules sympathiques des ganglions intervertébraux sont déjà en place, en dehors de l'aorte et au devant de la corde dorsale; en outre, à cette même époque, le repli qui soutient dans l'intérieur du coelome le futur intestin, contient déjà des agglomerations très compactes de neuroblastes à la phase apolaire. Ces agglomerations habitent surtout dans la portion lombaire, à la hauteur des corps de Wolff.

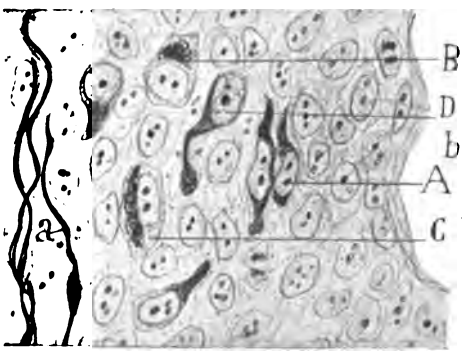

Fig. 14. — Embryon des poulet de la 52e heure. Cellules sympathiques de la chaine intervertebrale. A, Élement apolaire; D, monopolaire.

Néanmoins, si nous étions obligé de nous ranger à une opinion, nous adopterions plutôt celle qui attribue aux cellules sympathiques de la chaine principale une origine médullaire, et qui suppose qu'elles émigrent en suivant le même chemin que les racines antérieures. Bien entendu, pour nous ces neuroblastes moteurs ne corresponderaient pas aux *neurocytes* de Kohn (des germes de la chaine attribuée á tort aux nerfs embryonnaires) mais à de véritables cellules motrices de la moelle épinière. Cette emigration aurait lieu, avant l'émergence des racines antérieures, alors que les corpuscules sympathiques migrateurs sont arrivés à la phase apolaire, ou peut-être même avant, en pleine phase germinative. Il est clair qu'un tel exode des corpuscules moteurs ne peut s'observer dans nos préparations, car malheureusement la plupart des éléments qui sont á la phase apolaire ne possédent pas encore

d'affinité pour le dépôt d'argent colloïdal. Cependant on voit parfois des cellules retardataires, c'est-à-dire émigrées après la 54e heure et même après le 3e jour, dans lesquelles la charpente neurofibrillaire et ses expansions commencent à montrer quelqu'affinité pour l'argent. C'est de ces éléments, arrivés pour la plupart à la phase bipolaire, que nous allons nous occuper.

Nous avons rencontré ces éléments migrateurs tant dans les racines motrices médullaires et crâniennes que dans les *rami-communicantes* du grand sympathique. Les plus typiques et les plus avancées dans leur développement, siègent d'ordinaire dans ces derniers cordons, comme le montre la fig. 13, *A*; on aperçoit dans cette figure un élément bipolaire dont l'expansion centrale, un peu épaissie près de son extrémité, se termine par un bouton recourbé en forme de crochet, qui semble se dégager du nerf rachidien, tandis que le prolongement périphérique se divise et se termine dans le territoire du ganglion sympathique correspondant.

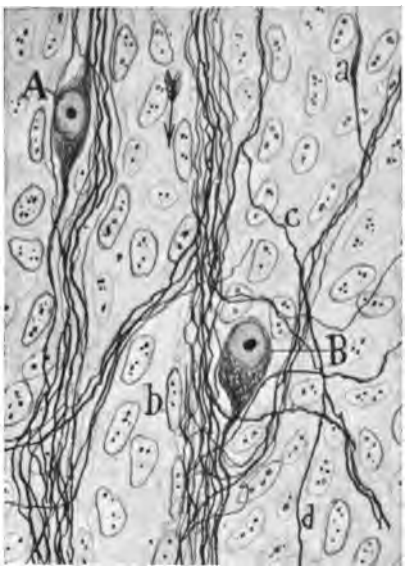


Fig. 15. — Embryon du poulet de quatre jours. Faisceaux nerveux du Ve paire, se dirigeant vers la périphérie. A et B, cellules sympatiques en voie d'émigration.

Les corpuscules migrateurs bipolaires, qui siègent près des centres nerveux, dans l'épaisseur des racines motrices, sont particulièrement abondants dans le nerf vague, la racine motrice de la 5e paire, le facial, les branches sensitives du trijumeau, &. Ils sont habituellement moins avancés dans leur évolution que ceux des *rami-communicantes*, et quand ils contiennent des neurofibrilles, celles-ci se trouvent seulement dans les prolongements polaires. Quelques corpuscules bipolaires sont déjà si avancés que leur expansion périphérique présente des divisions.

Mais les éléments migrateurs les plus gros et les plus facilement colorables, siègent dans les branches du trijumeau. Ainsi que nous le montrons dans la figure 15, *B*, ces cellules contiennent déjà dans leur soma un réticulum neurofibrillaire très apparent, qui se condense pour constituer des expansions assez longues et parallèles aux fibres nerveuses voisines.

D'ailleurs, une des cellules reproduites dans la fig. 15, *B*, est déjà parvenue àla phase d'unipolarité.

Il est aussi très facile de constater l'émigration des cellules sympathiques le long des cordons longitudinaux qui relient les ganglions intervertébraux. Lorsque l'on étudie une coupe longitudinale de la région ganglionnaire, on constate qu'en réalité, ainsi que Kohn l'a fait remarquer, il n'existe pas encore des centres nerveux bien limités, mais des agglomerations de neurones reliées ensemble par un plexus parsemé des cellules nerveuses bipolaires ou unipolaires. Très souvent le soma est presqu'incolore, sauf un amas protoplasmique intensivement coloré, du-

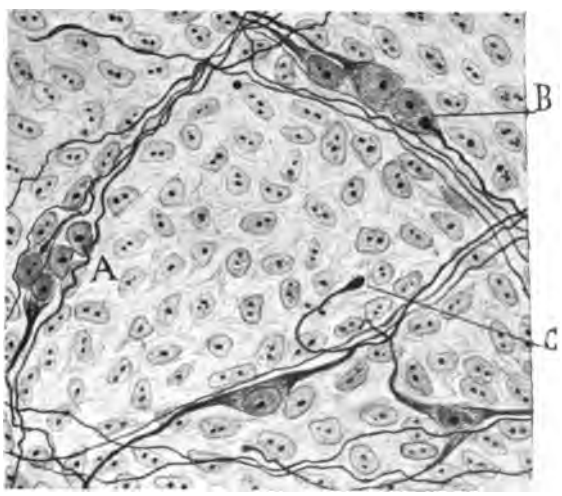


Fig. 16. — Coupe longitudinale de la région du cou d'un embryon de quatre jours. A, B, aglomerations de neurones sympatiques; C, cône d'accroissement.

quel part le prolongement nerveux. Parfois, dans les éléments arrivés déjà à la phase unipolaire, la limite entre ce grumeau neurofibrillaire et le reste du protoplasma est si net, qu'on pourrait, à un examen peu attentif, supposer que la fibre qui en émane se termine, dans l'épaisseur du corps cellulaire, au moyen d'une massue. Il y a encore une autre disposition qui prête à l'équivoque; dans certaines cellules sympathiques, surtout dans celles qui ont été soumises, avant la fixation, à l'action du froid, la charpente neurofibrillaire parait concentrée et parfaitement limitée dans une portion du protoplasma, simulant un cordon qui perfore la cellule et relie les deux expansions neuronales. Un observateur non prévenu pourrait supposer, à cause de cette disposition, l'existance de cellules connectives traversées par des axones.

Si nous insistons un peu ici sur la morphologie et les apparences

structurales trompeuses des corpuscules sympathiques migrateurs, c'est qu'elles sont, dans nos préparations, les seules choses qui puissent, dans certaines conditions favorables, suggérer l'idée d'une croissance des neurofibrilles au travers des prétendues *Leitzellen*. Ces images équivoques sont-elles celles qui ont trompé Held, qui les aurait prises pour des preuves objectives de sa théorie? Etant donné la grande expérience et la sagacité critique du savant neurologiste de Leipzig, nous n'osons pas lui attribuer sans reserves une telle erreur.

Des données positives que nous venons d'exposer, touchant l'évolution des cylindraxes et des neuroblastes, la doctrine de His ressort comme un postulat inévitable: les extrémités des axones en voie de croissance traversent le mésoderme en utilisant toujours les interstices des cellules et en passant par les points qui résistent le moins à l'impulsion des cônes amiboïdes. De ces observations découle aussi la nécessité d'admettre, pour se rendre compte des connexions établies entre les neurones et les organes périphériques, ou entre certaines catégories de neurones, la mise en jeu de tropismes, c'est-à-dire d'influences chimiques semblables, en principe, à celles qui existent et qui dirigent l'activité des cellules douées de mouvements spontanés (leucocytes, spermatozoides, etc.).

Ces faits et ces inductions sont, ainsi que nous l'avons indiqué maintes fois, inconciliables avec la théorie de Hensen-Held. Mais outre les données que nous venons d'exposer, il y a aussi un grand nombre de raisons d'ordre expérimental ou speculatif qui plaident contre cette théorie; nous allons en mentionner succinctement quelques-unes.

*a*) Les massues de croissance sont parfois plus grosses que les travées (*plasmodesmes*) du tissu conjonctif, et par consequent, il est très difficile d'admettre que ces dernières sont perforées et dilatées par elles. Cette disproportion s'observe surtout dans les axones du grand sympathique et dans les cylindraxes à evolution retardée des embryons des mammifères (voir la figure 22 de notre travail publié dans cette même Revue, dans lesquelles nous avons représenté les énormes boutons terminaux des fibres nerveuses motrices et sensitives du nerf vague, etc.).

*b*) D'après nos observations et celles de Held lui-même, les cellules nerveuses sympathiques, au stade bipolaire, sortent de la moelle et émigrent avec les racines antérieures; puisque ces éléments migrateurs sont plus volumineux que les *Leitzellen*, comment comprendre qu'ils puissent s'engager dans l'intérieur de ces dernières? Peut-être Held nous répondra-t-il que, d'après ses observations, ces corpuscules et leurs expansions polaires cheminent librement à travers les interstices cellulaires, ou plutôt que les somas émigrent par les interstices, tandis que les

prolongements profitent des plasmodesmes. Ces solutions sont, toutes les deux, très difficiles à admèttre, et la première ne serait qu'une façon indirecte d'avouer que les prétendues voies préformées n'ont pas de réalité objetive. En effet, si les cellules nerveuses sont capables d'emigrer, en vertu de leurs mouvements amiboïdes, et d'arriver sans détours et sans erreurs à leur situation périphérique normale, nous ne comprenons pas pourquoi on ne reconnaitrait pas le même pouvoir aux axones, qui doivent recontrer sur leur route à travers les interstices cellulaires, beaucoup moins d'obstacles que les cellules nerveuses sympathiques elles-mêmes.

*c*) Nombre d'observateurs (Kölliker, v. Lenhossék, Harrison, Retzius, nous-mêmes, etc.) ont reconnu chez les embryons que, abstraction faite des fibres nerveuses isolées qui escortent parfois le nerf, celui-ci est surtout composé de faisceaux compactes, sans interposition de cellules, ni de prolongements cellulaires. Ce fait constitue, à notre avis, une grosse difficulté à l'encontre de la théorie de Hensen-Held. En effet, d'après cette conception, il semble nécessaire que l'on choisisse entre ces deux alternatives : ou bien chaque axone nouveau, venant s'ajouter à un faisceau, pénètre dans le même tube intercellulaire prèformé qui est déjà occupé par la première fibre, ou bien chaque axone possède une gaine cellulaire speciale. L'examen des préparations à l'aide d'objectifs puissants, nous prouve, ainsi que nombre d'auteurs l'ont signalé, qu'aucune de ces deux opinions n'est soutenable ; car d'une part, on ne voit jamais de gaine individuelle autour des axones constitutifs des faisceaux, et d'autre part, la membrane périfasciculaire, loin d'être formée par une seule cellule, se compose en réalité d'un grand nombre d'éléments bien individualisés et de forme plus ou moins aplatie (voir les figures 19, 20, de notre travail plusieurs fois cité).

*d*) Attentivement considerée, la théorie de Hensen-Held n'éclaircit pas la question de l'orientation des voies nerveuses et des connexions périphériques des nerfs, malgrè les perfectionnements apportés par Held à la conception primitive de Hensen (notion du plus court chemin, et *vis-a-tergo* des neurofibrilles). Elle ne peut que déplacer le problème en le plaçant sur un nouveau terrain. Au point de vue de cette théorie, la question se reduit à ces termes : en vertu de quelles conditions physico-chimiques se sont produits, dans certains endroits de l'embryon, et avant l'apparition des axones, des chemins directs et parfaitement congruents entre tous les organes qui doivent ultérieurement contracter des connexions anatomiques et fonctionelles?

Sur ce point trascendental qui constitue essentiellement le fond du problème, l'hypothèse en question ne nous apprend malheureusement

rien de précis, ni de bien fondé. Quant à l'ancienne hypothèse de Hensen, qui admettait l'existence des ponts protoplasmiques reliant les corpuscules du tube medullaire avec les cellules du myotome et de l'éctoderme, le professeur de Leipzig ne semble pas en acepter la réalité; en tout cas, ainsi que plusieurs auteurs l'ont fait noter, cette conception aprioristique est en contradiction complète avec les faits d'observation.

*e*) Nos observations et celles de plusieurs auteurs ont démontré, dans les centres nerveux embryonnaires, un grand nombre d'erreurs de trajet, des détours inutiles très variables, et même d'égarements temporaires ou définitifs. Pour ne citer qu'un seul exemple, nous avons reproduit dans cette même Revue (1), une disposition des fibres radiculaires du nerf pathétique très fréquente chez le lapin nouveau-né; les axones les plus éloignés du point d'émergence du nerf sont désorientés et, ils descendent en dedans du cordon longitudinal postérieur, décrivent des anses, et finalement retrouvent leur véritable route, ce qui leur permet de se joindre aux fibres radiculaires ordinaires.

Dans ce cas, et d'autres pareils que nous pourrions mentionner, devons nous admettre, en harmonie avec la théorie de Hensen-Held, des voies préétablies aberrantes et inutiles? Et s'il en est ainsi, comment peut on expliquer que les fibres égarées abandonnent le mauvais chemin pour arriver, malgrè tout, à destination?

*f*) Enfin presque tous les faits de régénération pathologique découverts dans ces derniers temps par Perroncito, nous, Marinesco, Nageotte, Lugaro, Tello, etc. militent contre la théorie de Hensen-Held, de même que contre celles de Balfour, Dohrn, Apathy, et Bethe. Nous ne pouvons les exposer ici avec détails; nous rappellerons seulement que, dans leurs phases les plus primitives, toutes les fibres nerveuses néoformées à la suite d'influences pathologiques, manquent de gaîne advertice et circulent librement dans les interstices cellulaires (phénomène des boules, création par transplantation des nids nerveux et de dendrites, découverts récemment par Nageotte et par Marinesco, etc.; phenomène de Perroncito, creation de branches collatérales et terminales nouvelles), en dedans de la gaine de Schwann. Pour comprendre la valeur de ces observations, qui sont si peu en harmonie avec les hypothèses de Balfour et de Hensen, nous prions le lecteur de vouloir bien consulter les figures de notre travail sur la régénération et la dégénération nerveuses, et surtout celles de notre dernier mémoire sur ce sujet (2), dans lesquelles on trouvera non

(1) Fig. 2, pág. 45, tomo IV. Las células estrelladas de la capa molecular del cerebelo, etc.

(2) *Cajal:* Les métamorphoses précoces des neurofibrilles dans la régénération et la dégénérescence des nerfs. *Trav. du Lab. de Recherches biologiques*, &. Tomo V, fasc. 1 et 2, 1907.

seulement des axones jeunes et nus, cheminant sans *Leitzellen* à travers le tissu conjonctif, mais encore des neurofibrilles isolées et de nouvelle formation, qui circulent et se ramifient soit dans l'intérieur du segment nécrotique des axones blessés, soit entre les détritus graisseux du tube nerveux dégénéré, soit au dessous de la membrane de Schwann, en décrivant des cercles et des spirales d'une complication extraordinaire.

Nous terminerons ce long travail critique par ces conclusions:

1. Les fibres nerveuses embryonnaires sont le résultat de l'accroisement continu de l'expansion principale du neuroblaste de His.

2. La charpente neurofibrillaire se différencie, c'est-à-dire, commence à se laisser colorer avant la phase de neuroblaste. Ainsi que Held l'a reconnu, les neurofibrilles, d'abord dispossés en reseau, s'initient dans le pôle distal (zone fibrillogène) du corpuscule nerveux rudimentaire et s'accroissement en sens centrifugue pour former le prolongement cylindraxile.

3. Ce prolongement possède un bout libre épaissi, à forme variable (cône d'accroissement) lequel se glisse entre les interstices cellulaires. Cette progréssion inter-cellulaire a lieu et à l'intérieur du tube nerveux embryonnaire, et dans l'épaisseur du mésoderme. Outre la charpente neurofibrillaire, l'axone primordial et le cône terminal possèdent aussi un neuroplasma incolore et une fine membrane limitante.

4. Les pretendues pénétrations des cônes de croissance dans l'intérieur des cellules épithéliales de la moelle (neurospongium) et des corpuscules mésodermiques (soi-disant neuroblastes, plasmodesmes, &.) sont des apparences dues à des agglutinations des axones embryonnaires sur les cellules épithéliales ou mésodermiques voisines. Quant aux anastomoses inter-neuroblastiques decrites par Held, elles représentent, soit des fusions cellulaires accidentelles produites par les réactifs, soit des dispositions monstrueuses. Même en admettant que dans un certain nombre de cas ces apparences d'anastomoses correspondent à des dispositions prééxistantes, on ne pourra pas les apporter pour l'explication des prétendues anastomoses inter-neuronales chez l'adulte, parce que ces fusions, d'ailleurs très rares et inconstantes, sont destinées à disparaître complétement après le 5$^{e}$ jour de l'incubation.

5. Quoique le facteurs mécaniques signalés pas His sont fort importants pour nous rendre compte du mécanisme d'accroissement des axones primordiaux dans les centres, ils ne suffissent pas pour expliquer le cours ultérieur des fibres nerveuses à travers le mésoderme et pour comprendre leurs relations avec le myotome et les épithéliums. L'explication de ces relations entre corpuscules nerveux et musculaires ou entre des neurones siégeant à distance dans les centres nerveux, exige, ainsi que nous

l'avons admis il y a déjà longtemps, l'existence de processus chimiotactiques spécifiques. Il s'agit probablement de substances secrétées par le myotome, par les épithéliums ou par les corpuscules nerveux eux-mêmes, lesquelles exciteraient l'amoeboïdisme, des cônes de croissance tout en les orientant vers leur appareil terminal.

Du reste, la doctrine chimiotactique n'est plus maintenant, comme à l'epoque où nous la formulâmes (1892) une simple hypothése non verifiée; au contraire, on connait déjà de nombreuses observations et expériences qui plaident en sa faveur. Tout en faisant abstraction des expériences bien connues de Florssmann concernant les tropismes du bout central des nerfs en voie de régénérescence et de celles que nous et Lugaro avons rapporté dans nos études sur la régénération nerveuse, nous mentionnerons seulement les suivantes:

*a*) D'après Tello (1) dont les intéressantes observations ont été confirmées par nous, les plaques motrices des animaux auxquels on coupe le nerf sciatique se régénérent après l'arrivée d'une fibre embryonnaire munie d'une boule de croissance. Cette boule, qui est la continuation d'une branche nerveuse amédullée, se sent sollicitée par une substance quelconque secrétée dans l'ancienne plaque dégénérée; elle abandonne son étui orientateur préexistant et marche librérement vers l'amas nucleaire de la fibre musculaire. où elle se décompose en une arborisation terminale en contact avec les noyaux.

*b*) Dans ses très belles recherches sur la transplantation des ganglions sensitifs, Nageotte (2) a constaté souvent que les branches nerveuses néoformées au depens du glomérule d'une neurone, sont attirées vivement par les amas de corpuscules satellites ou subcapsulaires des neurones voisins et necrosés, autour desquels elles forment des nids terminaux extrêmement compliqués. Ce fait d'une si grande importance théorique, ainsi que toutes les découvertes fondamentelles faites dernièrement par le savant français, ont été confirmées par mon assistant le Dr. Cardenal, qui redige actuellement un travail sur l'intéressante question des transplantations ganglionnaires et sur les métamorphoses des neurones.

Quant à la question du neurone, agitée aussi por Held dans la dernière partie de son mémoire, elle exige la rédaction d'un travail particulier, dans lequel nous pensons examiner toutes les théories réticulaires (il y en a presqu'autant que d'antineuronistes). J'espère pouvoir expliquer, en harmonie avec la conception de l'unité nerveuse, tous les faits morpho-

(1) *Tello:* Dégénération et régénération des plaques motrices après la section des nerfs. *Trav. des Lab. de Rech. biol.* Tomo V, fasc. 3, 1907.

(2) *Nageotte:* Outre les communications à la Societé de Biologie de Paris, voir: Etude sur la greffe des ganglions rachidiens, &. *Anat. Anzeiger*, n° 9 u. 10. 1907.

logiques et structuraux que MM. Held, Wolff et Bielschowsky ont présenté contre la conception du neurone; ces faits ont d'ailleurs, en grande partie, été observés par nous dans nos premières recherches sur les neurofibrilles; nous les avions passé sous silence parce que nous les avions considérés comme des dispositions accidentelles, produites par les réactifs et par conséquent dépourvues de valeur pour la solution du problème des connexions interneuronales. Dans ce travail nous essaierons de prouver que ce qui sépare les diverses ecoles neurologiques, ne sont pas de différences de technique, mais des divergences de logique scientifique et de tendances philosophiques.

Du reste, pour tous les lecteurs qui ne se payent pas de théories et qui savent faire abstraction des faits douteux et controversés, les résultats positifs des intéressantes recherches de Held et les nôtres coïncident parfaitement. Il n'y a qu'à comparer nos figures respectives concernant l'unité d'origine des axones, les phénomènes initiaux de la croissance des neurofibrilles, les phases neuroblastiques précoces, etc., pour comprendre que nous nous sommes trouvés devant les mêmes objets. Certaines notions complémentaires, introduites dans la théorie originaire par le savant de Leipzig, telles que le *principe du plus court chemin* et la supposition de la *vis-à-tergo* de la zône fibrillogène, sont même parfaitement compatibles avec la conception neuroniste.

Si quelque jour H. Held, éclairé et convaincu par ses propres recherches, a l'abnégation d'abandonner ces deux conjectures inutiles et contredites par l'observation, savoir, les anastomoses interneuronales précoces et les voies épithéliales et mésodermiques préetablies, notre accord sera parfait. Notre vœu, à cet egard, est sans doute très ambitieux et il est fort improbable qu'il se réalise. Mais n'avons nous vu très récemment des caténistes convaincus abandonner noblement leurs erreurs sincèrement professées? Qui n'applaudit pas sans réserves au courage et à l'élévation de caractère d'un homme comme M. Dorhn (1) qui a rejeté tout récemment ses convictions anciennes pour proclamer énergiquement la vérité de la doctrine du développement continu des

(1) *A. Dohrn:* Studien zur Urgeschichte des Wirbelthierkörpers, 25. Der Trochlearis. *Mittheil. aus der Zool. Station de Neapel.* 18 Bd. 2 u. 3 H. 1907. Ce savant en etudiant très attentivement le developpement du nerf patetique chez les embryons du *Priusturus* a observé que pendant les premières phases de l'évolution, ce nerf manque complétement de chaînes cellulaires et de noyaux, offrant seulement des axones tout à fait nus qui s'accroissent vers la périphérie à travers un mesenchyme presque depourvu de cellules. De plus, M. Dohrn n'a pas réussi à trouver les voies préetablies supposées par Held, dont la théorie du *l'accroissement dans le sens du plus court chemin* est en desaccord avec le trajet très compliqué du nerf trocleaire chez tous les vertebrés.

fibres nerveuses? Quant à nous, nous n'avons pas besoin de protester de notre sincérité et de notre attachement sans conditions à la cause de la vérité. Bien de fois nous l'avons démontré dans notre carrière de biologiste, déjà un peu longue, en rectifiant nos opinions et même en oubliant nos hypothèses. Nous sommes encore disposé à en faire autant, à la condition, naturellement, que l'on démontre la fausseté de nos idées. Un ecrivain célèbre a dit: «Je change parce que j'étudie»; il aurait encore mieux dit: «Je change parce que les autres étudient».

*Madrid, Octobre 1907.*

# QUELQUES FORMULES DE FIXATION DESTINÉES A LA METHODE AU NITRATE D'ARGENT

PAR

S. R. CAJAL

En général, les quatre formules de fixation que nous avons conseillé pour préparer les tissus nerveux destinés à l'impregnation argentique, suffisent dans la plus grande majorité des cas. Selon la formule que l'on choisisse, et selon l'âge de l'animal, le dépôt d'argent colloïdal se fixera, soit dans la charpente neurofibrillaire des cellules, soit dans les gros axones, soit dans les fibres sans myéline et dans les arborisations nerveuses terminales. Etant donné que les fibres minces et les arborisations nerveuses terminales se laissent colorer lorsque les corps cellulaires et les gros axones ne prennent qu'une teinte pâle et *viceversa*, nous sommes autorisés à admettre que la composition chimique de ces deux sortes de protoplasma nerveux est un peu différente. Nous appellerons, *phase somatique et des fibres à myéline*, et *phase des fibres amédullées ou fines* respectivement ces deux effets que l'on obtient parfois avec une même formule, quoique d'ordinaire on ne les observe qu'en employant des fixateurs différentes.

Nous ne decrirons pas ici en détail les formules auxquelles nous fassons allusion, car elles sont suffisamment connues et courramment employées dans un grand nombre de laboratoires. Nous rappelerons seulement que les formules que nous avons publié sont les suivantes:

*Formule 1.* — On plonge les pieces fraiches pendant trois ou quatre jours dans une solution de nitrate d'argent placée à l'étuve à 35°. Selon les cas, la quantité d'argent oscille des le 0,75 à 6 par °/₀. Lavage rápide dans de l'eau distillée et réduction dans la solution d'acide pyrogallique et formol. Cette méthode est bonne pour les embryons, jeunes animaux et pour les invertébrés (*hirudo*); elle est simple et rapide, mais elle n'impregne aussi bien que les formules suivantes, les cylindraxes et les arborisations nerveuses terminales.

*Formule 2.* — Avant de soumettre les pieces à l'actión du nitrate d'argent, elles sont fixées pendant 24 heures dans de l'alcool de 40°. Puis elles sont plongées dans un bain de nitrate d'argent au 1,5 °/₀ dans

lequel elles restent pendant 6 à 7 jours à la température de l'étuve. Reduction dans la solution d'acide pyrogallique et formol. Cette méthode donne d'excellentes colorations des cylindres-axes fins et épais, des arborisations en corbeille du cervelet, des pyramides cérébrales, ganglions rachidiens et du sympathique, &.

On l'utilise également avec succés pour l'étude des dégénérations et régénérations des nerfs et voies nerveuses. Elle n'a que le defaut de faire apparaître sous un aspect quelque peu granuleux les neurofibrilles de la moelle épinière adulte. Toutefois elle donne, chez les embryons et chez les animaux nouveau-nés, des colorations bien plus fines et intenses. Tout en étant assez constante, cette méthode parfois échoue, probablement à cause des variations normales de l'alcalinité des tissus et de l'inconstance de la temperature.

*Formule 3.* — Fixation pendant 24 heures dans l'alcool-ammoniaque c'est-à-dire, dans l'alcool de 40° auquel on ajoute de trois à huit gouttes d'ammoniaque. Par règle générale, dans 50 cent. cub. d'alcool nous ajoutons 5 gouttes d'alcali. Néanmoins cette proportion peut varier selon les cas. Lorsque l'on veuille étudier les neurofibrilles intra-cellulaires chez des animaux de peu de jours (moelle épinière) il faut ajouter 8 à 10 gouttes; pour l'étude du cervelet et des nerfs en voie de régénération il est bon de ne pas surpaser 3 á 5 gouttes. Pour l'étude du cerveau 1 ou 2 gouttes suffisent. L'alcool-ammoniaque ne peut s'employer chez les embryons de poulet qu'à partir du cinquième jour de l'incubation (3 à 4 gouttes). Les piéces resteront à l'étuve dans le bain d'argent cinq jours, tout ou plus cinq jours et demi (35°-38°), sauf dans les cas où les pièces sont volumineuses, car alors il faut les laisser séjourner un jour de plus dans l'étuve.

Cette troisième formule est celle qui nous donne colorées avec plus de délicattesse les neurofibrilles, et elle est également très bonne pour l'étude des fibres en voie de régénération. Elle impregne aussi les arborisations terminales, quoique un peu moins fortement que la formule 2. (corbeilles du cervelet, plaques motrices, &.).

La méthode à l'alcool-ammoniaque et à la glicérine n'est qu'une variante de cette formule; elle teint parfaitement les boutons de Held-Auerbach de la moelle épinière. En voici les proportions :

| | |
|---|---|
| Alcool..... | 50 parties. |
| Glicérine neutre..... | 10 — |
| Ammoniaque..... | 6 à 10 gouttes (selon le nombre et la dimension des pieces). |

Pour la distinguer de celle que nous avons décrit ci-dessus, nous appellerons cette formule, *Formule 3 A.*

*Formule 4.*—Fixation pendant 20 à 24 heures dans du formol (12 pour 100) seul ou avec quelques gouttes d'ammoniaque. Lavage pendant quelques heures dans de l'eau distillée pour en extraire le fixateur et immersion pendant 5 jours dans le bain d'argent. Réduction dans la solution d'acide pyrogallique et formol.

Avec cette méthode on n'obtient de si bons resultats comme avec les antérieures quand on l'emploie pour l'étude des vertébrés; mais par contre elle impregne très bien la névroglie des invertébrés et sert aussi pour teindre le microbe de la syphilis comme l'a demontre Levaiditi et, parmi nous, Perrin. Le savant français fixe les pièces dans le formol sans ammoniaque et il complète le durcissement avec l'alcool. La nitratation et la réduction sont les mêmes que dans les autres formules. Perrin (1) nous a montré d'excellentes préparations executées d'après cette méthode et d'après la formule 3e à l'alcool-ammoniaque. Du reste, le microbe de la syphilis se laisse également colorer à l'aide d'autres formules d'impregnation argentique.

*Formule 5.* —D'ordinaire la fixation dans le formol pur ou ammoniacal suivie d'un lavage pendant quelques heures à l'eau courrante donne des impregnations trop pâles. Mes dernières recherches m'ont persuadé qu'on reussit beaucoup mieux en combinant l'action du formol avec celle de l'alcool ammoniaque.

Voici le *modus operandi:*

1. On durcit des morceaux de substance nerveuse pendant 4 à 6 heures dans cette solution :

| | |
|---|---|
| Formol..... | 15 parties. |
| Eau distilliée..... | 100 — |

Les pièces sont retirées du liquide et lavées à l'eau distillée, renouvelée plusieurs fois pour en extraire le formol. Il est nécessaire de prolon ger le lavage au moins pendant 4 heures.

2. On plonge ensuite les pièces dans de l'alcool de 40° où elles séjournent 4 à 6 heures.

3. Finalement, elles vont subir pendant un jour l'action de l'alcool-ammoniaque (alcool absolu ou de 40°, 50 cent. cub. ; ammoniaque, 5 gouttes).

Les opérations suivantes sont les mêmes que pour les autres formules, savoir : immersion pendant 5 jours dans la solution de nitrate d'argent à 1'5 por 100 et reduction par le bain pyrogallico-formolique.

Celle formule colore trés bien et avec une grande intensité les fibres

(1) *Perrin:* El microbio de la sifilis. *Thèse du doctorat en Médecine*, 1907.

nerveuses fines depourvues de myéline et les arborisations nerveuses terminales. Nous en faisons usage, de préférence, pour démontrer les boutons de Held-Auerbach de la moelle épinière, les fibres moussues du cervelet, les arborisations finales du nerf acoustique et le plexus terminal de la substance grise cérébrale. Par contre, elle colore faiblement ou pas du tout (il y a des exceptions) les axones myéliniques et le soma et les dendrites des neurones.

Cette préférence envers les fibres fines et embryonnaires fait de la formule 5e le procedé de choix pour l'étude des phénomènes de régénérescence nerveuse. Ajoutons que ce procedé se montre fort constant, et que le depôt d'argent colloïdale s'étend sur une grande épaisseur des pièces nerveuses. Il possède seulement l'inconvenient de ratatiner un peu le tissu nerveux ; ainsi, les corps des cellules ganglioniques se montrent contractés.

Ce defaut, dont nous n'avons pas réussi à débarraser completèment la formule 5e, s'atenue notablement en ajoutant au liquide fixateur quelque quantité d'alcool et en traitant les pièces, après le lavage dans l'eau, par des dissolutions alcooliques graduées et progressives. Ce nouveau liquide fixateur : formol, 10; eau, 80; alcool, 10, nous à donné des résultats assez favorables (1). Il possède aussi l'avantage de produire un fond moins jaune que la formule précédente et des colorations très nettes des fibres nerveuses terminales. Seulement dans le cervelet, et dans la moelle, il nous a semblé que le nombre des ramifications finales (rosacées des fibres moussues, boutons d'Auerbach, etc.) diminue quelque peu. Pour la distinguer de la precedente, cette formule formol-alcoolique, sera designée : *Formule 5, A.*

Après la publication des procedés que nous venons de rappeler, nous avons entrepris de nouvelles recherches dans le but de trouver de nouveaux fixateurs qui, à l'instar de l'alcool et le formol, soient compatibles avec la réaction argentique, tout en la rendant plus precise et expresive. Il serait utile, par exemple, de trouver une façon d'abrèger le temps de la maturation des pièces à l'étuve, qui est de 7 jours si l'on fait usage de l'alcool pur. Il serait également avantageux d'éviter dans la mesure du possible la rétraction que l'alcool-ammoniaque provoque dans les pièces et le gonflement du à l'emploi du fixateur au formol avec ou sans ammoniaque.

Ces recherches, qui exigent un temps très long, ne sont pas encore terminées, quoique nous ayions dèjá examine une grande quantité de subs-

(1) La formule 5, a été publiée dans une *Revue scolaire.* — *Cajal :* Noviembre 1907. Algunos procederes de fijación de los órganos nerviosos y observaciones sobre el plexo nervioso intersticial del cerebro.

tances organiques (des aldéhydes, alcools, acétones, amines, amides, bases organiques, &.). Car dans chaque essai il est necessaire de fixer par des tâtonnements successifs la proportion de la substance active (fixateur, accélerateur, &.) par rapport à la substance passive (eau, alcool) et comparer toujours les résultats avec ceux qu'on obtient à l'aide des formules 2e et 3e. Pour ces recherches, nous avons été dirigés par trois hypothèses rationelles: en premier lieu, nous supposons que les alcalis organiques ou les substances à fonction faiblement alcaline, enlevent du tissu nerveux et plus particulièrement du plasma intra-cellulaire des materiaux quelconques qui ont une certaine affinité avec le nitrate d'argent et qui sont partant capables de créer des obstables á la selection énergique de l'argent colloïdal pour les neurofibrilles; en second lieu, les depôts argentiques fins s'obtiennent bien plus souvent dans les pièces préalablement durcies, c'est-à-dire, dans des pieces à milieu intérieur relativement dense ou coagulé, que dans les organes ramollis par des agents non coagulants. Et finalement, en troisième et dernier lieu, nous croyons que les electrolytes sont désastreux pour la réaction, et qu'il faut les éviter soigneusement pendant la fixation et maturation des pieces. Les acides sont aussi nuisibles, car ils transportent la réaction des neurofibrilles aux noyaux (1).

Depuis le commencement de ces recherches, nous avons remarqué qu'il existe un grand nombre d'agents neutres ou alcalins qui ajoutés à l'alcool, rendent facile la réaction en agissant comme accélerateurs, quoiqu'ils ne modifient pas d'une façon sensible le résultat final. Parmi ces substances nous signalons l'aniline, la nicotine, la piperydine, la toluidine, la formamide, l'acétamide, l'amylène, le paraldéhyde, l'aldéhyde, l'acétate d'amyle, &.

Lorsqu'il s'agit de substances peu actives, telles que la *toluidine*, *l'amylène*, le *paraldhéyde*, *l'acetate d'amyle*, *l'aniline*, la *pyridine* &., nous melangeons généralement une partie de ces derniéres à deux parties d'alcool. Mais quand on emploie des bases très énergiques ou des agents à fonction reductrice (*piperydine*, *formamide*, *aldhéyde*, &.) nous en abaisons la proportion en la reduissant à 1 ou 2 cent. cub. par 50 centimètres cubiques d'alcool.

Voici quelques formules de fixation alcoholique avec accelerateurs.

*Formule 6:*

| | |
|---|---|
| Alcool de 40°..... | 50 parties. |
| Formamide..... | 2 — |

(1) Les phenols usités comme fixateurs sont aussi très alterants de la réaction argentique.

Après lavage, durant quelques minutes, dans l'eau distillée, on plonge les pièces, pendant 5 jours, dans le nitrate d'argent, &.

Cette formule fixe assez bien les pièces et donne une très bonne impregnation des neurofibrilles des neurones adultes, ainsi que des dendrites et les axones volumineux et à moyenne épaisseur. Dans bien de cas, elle peut substituer avantagensement aux formulés 2 et 3.

*Formule 7:*

| | |
|---|---|
| Piperydine ..... | 1 partie. |
| Alcool de 40° ..... | 50 — |

Avec ce liquide fixateur, qui doit agir pendant un jour, on obtient des préparations entièrement semblables à celles de l'alcool ammoniaque. Temps d'action du nitrate d'argent: 5 jours.

Lorsque nous faisons usage de la *pyridine*, nous elevons la proportion de substance active. D'ordinaire, pour 50 cent. cub. d'alcool à 40°, nous ajoutons 6-10 cent. cub. de pyridine. Il faut, avant le nitrate d'argent (dont l'action se prolongéra jusqu'à 6 jours) laver les pièces dans de l'eau distillée, pendant 1 à 4 heures.

*Formule 8.* — Une bonne formule de fixation est aussi la suivante:

| | | |
|---|---|---|
| Alcool ..... | 50 | cent. cub. |
| Nicotine ..... | 2 à 4 | — — |

Les pièces doivent séjourner 5 jours dans le nitrate d'argent.

A l'éxamen microscopique on trouve les cellules nerveuses pas ratatinées et les dendrites complètement impregnées en constituant un plexus très serré et compliqué (moelle épinière). Les neurofibrilles se montrent aussi bien colorées. Une des avantages de cette formule consiste dans la grande épaisseur de la zône impregnée. Parfois on observe des massues terminales; la réaction, en général, correspond à celle que nous avons designée: *phase première*. C'est une des formules que nous employons d'ordinaire lorsque nous visons à obtenir une bonne image des cellules nerveuses de la moelle epinière ou du bulbe rachidien.

Au lieu de la solution alcoolique de nicotine on peut aussi employer, un melange d'acétone et nicotine. Mais le prix considérable de cette substance nous oblige à préférer la formule mentionnée.

Nos recherches ont aussi porté sur la substitution de l'ammoniaque de la formule 3 (qui souvent produit des granulations dans les couches superficielles) par d'autres substances alcalines. Dans ce but nous avons essayé, disouts dans l'alcool, un grand nombre d'alcalis inorganiques et organiques. Parmi les prémiers nous avons vu que la soude, la potasse, la li-

thine, &., empêchent la réaction. Par contre, certaines substances organiques, les amines et les amides, et particulièrement l'éthylamine et la triéthylamine se montrent favorables. Nous ne sommes pas encore tout à fait convaincus des avantages de ces substances sur l'ammoniaque, car nos essais ne sont pas encore suffisamment nombreux pour émettre un jugement definitif. Quand même, la réaction (*phase somatique et des fibres épaisses*) est énergique et détache sur un fond très clair et net. Voici la formule à *l'ethylamine:*

*Formule 9.* — Les morceaux de tissu nerveux restent pendant 24 à 36 heures dans la solution suivante:

| | | |
|---|---|---|
| Ethylamine (sol. alc. au 88 por 100)..... | 1'5 | parties. |
| Alcool de 40°..... | 50 | — |

Si l'on fait usage de la triéthylamine, qui est une base un peu plus énergique, il faut en diminuer la proportion (5 à 8 gouttes dans 50 c. c. d'alcool). On lave legérement la pièce dans de l'eau distillée et on la plonge dans la solution de nitrate d'argent où elle séjourne 5 jours. La réaction est intense et constante.

Nous avons également essayé de substituer la fixation alcoolique, qui jusqu'à present était l'obligée, par d'autres liquides neutres ou basiques capables de faciliter, de la même façon que l'alcool, la réaction argentique, sans qu'ils presentent le desavantage de ce réactif de raccourcir les tissus et de retracter les cellules. Car s'il est vrai que, pour les méthodes ordinaires de coloration, on évite facilement cette retraction en employant des alcools successivement plus concentrés, cette pratique, non seulement elle allonge le temps de la fixation, mais encore elle est très loin d'être inoffensive. C'est ainsi que chez les embryons et aussi dans le cerveau adulte, lorsqu'un alcool à 50 por 100 agit pendant 4 ou 6 heures il trouble la réaction neurofibrillaire, donnant lieu à la formation de dépôts granulaires. Dans d'autres tissus, comme dans le cervelet adulte, les alcools dilués ne sont pas aussi nuisibles. En tout cas, ces désavantages sont souvent suffisamment sérieux pour nous autoriser à des éssais sur autres agents fixateurs et durcissants.

A ce propos, nous avons étudié l'action de presque tous les alcools qui se trouvent dans le commerce (alcool méthylique, propylique, amylique, allylique, benzylique, butylique, isobutylique, &.), les dérivés alcooliques tels que l'acétal, le dimethylacetal et les aldéhydes; les acétones et finalement une grande quantité de bases organique liquides (aniline, pyridine, quinoline, pipéridine, pirrol, formamide, neurine, &.), et solides.

Tous les alcools durcissent d'autant plus qu'ils retractent davantage les tissus; ils sont tous aussi, capables de préparer les organes nerveux pour la réaction argentique. Dans la pratique nous devons distinguer deux especes : les alcools très solubles dans l'eau et les alcools peu ou pas du tout solubles dans ce liquide. Les prémiers ont été essayés à l'état pur; les derniers ne peuvent être employés que melangés à l'alcool éthylique ou ordinaire.

Les alcools très solubles agissent à peu près comme l'alcool ordinaire. Particulierèment favorables se sont montrés les *alcools méthylique* et *propylique*. Ils se pretent aussi à recevoir avec avantage quelques gouttes d'ammoniaque, de formamide ou d'éthylamine.

Parmi les alcools peu solubles celui qui nous a donné les meilleures préparations est *l'alcool amylique*.

Voici le mode d'emploi.

*Formule 10.*—Les pièces sont mises pendant 4 à 5 heures dans ce mélange :

| | |
|---|---|
| Alcool éthylique à 40°..... ..... | 50 parties. |
| Alcool amylique..... ..... | 25 — |

Immersion pendant 24 heures dans l'alcool amylique pur. Lavage pendant quelques heures dans l'alcool ordinaire (36°) et nitrate d'argent pendant 6 jours.

En opérant dans les mêmes conditions on obtient aussi des préparations acceptables avec les *alcools propylique* et *butylique*. Parmi les alcools bivalents, nous avons obtenu de très beaux résultats en nous servant de *l'alcool allylique* pur, qui a l'avantage d'étre soluble dans l'eau et de ne retracter que très peu les tissus. Un mélange de ce dernier alcool et de l'alcool éthylique, est aussi très appropié pour la réaction argentique. Les pièces se rattatinent encore moins. Le mélange se fait á parties égales.

Comme il était à prevoir, plus un alcool est soluble dans l'eau, mois il retracte les tissus et mieux il se prete à l'action fixatrice. Ainsi les *alcools méthylique et éthylique* fixent et conservent mieux (employés par la méthode des gradations) la forme et la dimension des pièces que les *alcools buthylique* et *amylique*. Ce dernier est presque insoluble (sol. en 50 parties d'eau). Naturellement le durcissement s'exagère notablement dans les alcools peu solubles.

Il semble aussi que la fonction accélératrice des alcools et leur propriété de favoriser l'impregnation selective des neurofibrilles par l'argent colloïdal sont en rapport avec leur teneur en carbone. Par exemple, tandis que l'a. méthylique ($CH^4O$) et l'éthylique ($C^2H^6O$) exigent pour obtenir une

maturation parfaite des pièces l'immersion de celles-ci pendant 7 jours dans le nitrate d'argent (étuve à 35°) les alcools buthylique ($C^4H^{10}O$) et amylique ($C^5H^{12}O$) n'exigent que 4 à 5 jours. Malheureusement, la faible solubilité de ces derniers liquides (retractant énormement les organes nerveux) nous oblige à ne les employer que mélangés à l'alcool ordinaire ce qui diminue assez et leur aptitude à durcir et leur propriété accélératrice.

Parmi les composés de l'alcool, un des plus favorables à la réaction argentique c'est *l'acétal* (alcoolate d'aldeyde). Ce réactif ne durcit pas beaucoup, mais il fixe très bien, tout en conservant les dimensions des pièces, dans lesquelles il produit une modification chimique favorable à l'impregnation des fibres nerveuses fines. Le fond apparaît blanc et limpide et le dépôt métallique ne donne jamais des précipités superficiels ni des zones granuleuses ou passées. Il a aussi la particularité d'imprégner très energiquement le bâtonnet intranucléaire de Roncoroni (grains du cervelet, cellules à corbeille, &.) et de rendre fort fidelement les granulations du nucleole. Son action fixatrice, à en juger par la bonne conservation de la morphologie des hématies et d'autres cellules très altérables, est égale ou même supérieure à celle du formol (1).

Voici le *modus operandi:*

*Formule 11.*— On plonge les pièces dans de *l'acétal* pur pendant 24 ou 36 heures, en ayant soin de prendre de petits morceaux de tissu nerveux. Lavage durant quelques minutes dans de l'eau distillée, et nitrate d'argent pendant 5 à 6 jours.

A la place de l'acétal pur on peut employer avec succés un mélange à parties égales d'alcool et acétal, ce qui revient plus économique, car ce réactif est rare dans le marché. La réaction en est aussi plus énergique; et on risque moins de produire des colorations trop pâles des fibres nerveuses, inconvenient très frequent surtout chez le lapin. Le nitrate d'argent agirait pendant 6 jours. D'ailleurs, les meilleures preparations s'obtiennent dans le cervelet et l'écorce cérébrale.

Un bon fixateur est aussi *le dimethylacetal:* employé seul (fixation 24 heures, nitrate 5 jours) on obtient des préparations où les fibres nerveuses sont particulièrement impregnées.

Pareils résultats fournit *l'acetilacétone* que l'on peut employer soit seul soit etendu d'une moitié d'alcool.

(1) L'acétal dispose aussi très bien les tissus pour les colorations ordinaires (hematoxiline, anilines &). Même après la réaction argentique, on arrive à teindre les noyaux et les grumeaux de Nissl des cellules nerveuses. Une de ses spécialités consiste à révéler très bien un petit corpuscule du noyau designé par nous sous le nom de corps accessoire. Par contre, le nucleole se montre souvent pâle et comme ayant subi un principe de dissolution.

Parmi les *acétones* nous préférons *l'acétone* vulgaire. Cette substance, durcit énergiquement et prépare très bien le tissu nerveux pour la réaction argentique. Elle presente le désavantage de rétracter les tissus, mais on peut y remédier en graduant la concentration du réactif. Quoiqu'elle donne des bons résultats sans alcali, nous préférons l'emploi de l'ammoniaque avec elle.

Voici la formule:

*Formule 12.* — On plonge les morceaux de tissu nerveux pendant 2 ou 3 heures dans

| | |
|---|---|
| Acétone..... | 75 parties. |
| Eau distillée.... ..... | 25 — |

On les porte ensuite, jusqu'à un total de 24 heures, dans l'acétone pure (50 cent. cub.) à laquelle on ajoute 5 gouttes d'ammoniaque. On lave à l'eau distillée quelques minutes et on les laisse, pendant 5 jours, dans le nitrate d'argent (étuve à 35°). Malgré ses inconvenients et quand la rétraction ne soit pas nuisible à la structure du tissu, on fera usage de l'acétone pure.

Cette formule donne d'excellentes fibres nerveuses, et chez l'adulte, elle impregne les neurofibrilles somatiques. Elle a l'air d'être constante, quoique nos expériences, pas encore assez nombreuses, ne nous permettent pas de l'affirmer d'une façon définitive.

On peut avantageusement associer l'acétone à d'autres substances telles que la nicotine, l'éthylamine, la pyridine, l'acétate d'amyle, &. Le mélange à parties égales d'acétone et acétate d'amyle est un fixateur assez bon pour l'impregnation fine des neurofibrilles (1).

Il existe quelques bases organiques qui agissent presque de la même façon que l'alcool-ammoniaque en préparant favorablement le tissu nerveux pour la réaction neurofibrillaire. En plus de la pyridine que Donaggio le premier employa comme fixateur pour sa methode spéciale à la thionine, et recemment utilisée par Lugaro et Held comme durcissant préliminaire de la réaction argentique, nous avons essayé le nitrate de pyridine, l'aniline, la toluidine, la chinone, la neurine, la nicotine, la

(1) Un mélange à parties égales d'acétone et de formaline constitue un admirable durcissant et fixateur des pièces, lesquelles conservent fort bien leur dimension normale. Trois ou quatre heures après l'immersion on peut déjà les couper. Malheureusement cet excellent fixateur, très bon pour les colorations ordinaires, ne convient pas pour l'impregnation des neurofibrilles. Néanmoins, lorsque, après un long lavage des pièces, on les met pendant 24 heures dans de l'alcool ammoniacal (5 jours nitrate d'argent, &), on réussit souvent à colorer très bien les conduits de Holmgren (moelle, cerveau, cervelet) et le réseau pericellulaire de Golgi (cerveau surtout).

quinoline. l'acétamide, &. Parmi ces substances, celle qui nous fournit les meilleurs résultats c'est l'aniline dont nous faisons suivre la formule:

*Formule 13.* — On plonge pendant deux jours les pièces, qui doivent être très minces, dans de l'huile pur d'aniline. On lave à l'eau qu'il faut renouveler plusieurs fois pendant 4 à 6 heures. Finalement nitrate d'argent 5 á 6 jours.

L'impregnation ressemble beaucoup aux meilleures préparations à l'alcool sur lequel elle a l'avantage de colorer plus finement les neurofibrilles. Elle n'a que l'inconvenient de retracter beaucoup les pièces et de produire de temps en temps des vacuoles dans la substance blanche. Mais malgrè ces désavantages, la teinte est si energique, et le contraste avec le fond est si grand,. que dans la plus grande majorité des cas, surtout quand nous désirons une impregnation des fibres fines qui apparaissent trôp pales avec les autres formules, nous donnerons la préférence à la fixation à l'aide de l'aniline. Elle seulement reunit les avantages de l'alcool (coloration des axones gros et des axones fins) et du formol (formule 5e) car elle colore en même temps les neurofibrilles du soma et les boutons terminaux. Dans le cervelet, elle montre même les fibrilles parallèles de la couche moléculaire, toujours trôp pâles par les autres méthodes.

Si l'on craint la retraction excessive qu'à cause de sa faible solubilité produit l'aniline, ou peut commencer la fixation par une solution alcoolique de cette substance. Nous employons avec succés un mélange de 75 parties d'alcohol à 40° et 25 ou 30 d'aniline. Ce liquide doit agir 4 heures au moins. Puis les pièces sont plongées pendant 24 ou 48 heures dans l'aniline pure. Lavage, dans l'eau alcoolique que l'on renouvelle plusieurs fois (4 à 6 heures) et finalement nitrate de argent pendant 7 jours.

L'aniline peut s'associer à l'acétone, l'acétal, &. Ainsi un mélange de deux parties d'aniline et trois d'acétone constitue un bon liquide fixateur des neurofibrilles, lesquelles selectionnent très finement le depôt d'argent colloïdal. Etuve 5 jours, après 24 heures d'action fixatrice.

Comme il était naturel après avoir étudié attentivement les éffets du formaldhéyde, nous avons étendu nos recherches aux autres aldéhydes, tels que *l'aldhéyde éthylique*, le *paraldhéyde*, le *méthylal*, le *chloral*, *l'acroléine*, &.

En genéral, les aldhéydes se sont comportés comme des bons fixateurs. A cet égard, ils peuvent très bien rémplacer le formaldhéyde, employés en solution aqueuse à 12 à 15 par 100. Les aldhéydes peu solubles dans l'eau peuvent être usités mélangés à l'alcool (paraldéhyde). Particulièrement appropiés pour la fixation se sont montrés · l'aldhéyde éthylique, le méthylal et l'acroléine.

Néanmoins, par rapport à la réaction argentique, ils ne donnent pas de résultats très brillants. A la rigueur on peut employer l'aldhéyde éthylique au lieu du formol dans la *formule* 5; mais la coloration des fibres nerveuses terminales est un peu plus pâle. Appliqué en état de pureté (action durant un jour, lavage pendant quelques heures, nitrate d'argent 5 jours), produit souvent une impregnation des conduits de Golgi-Holmgren.

Une réaction neurofibrillaire assez acceptable, et pareille à celle de l'alcool (formule 2) nous a donné aussi le *methylal* pur. Fixation un jour; nitrate d'argent 6 jours.

Le paraldéhyde en solution alcoholique (5 por 100) produit aussi une réaction neurofibrillaire acceptable, quoique un peu pâle.

L'acroleine tant dissoute dans l'alcool que dans l'eau ne fournit pas des préparations utilisables. En général le fond est très clair mais l'imprégnation des neurofibrilles fait defaut. En revanche, elle donne une coloration assez instructive des conductes de Golgi-Holmgren. La formule que nous préferons, est la suivante:

| | | |
|---|---|---|
| Acroleine (Sol. alcool. au 88 %) | 4 parties. | |
| Eau | 40 — | (1) |

Les pièces sont lavées quelques heures à l'eau destillée et mises après dans l'alcool ammoniaque (alcool 50, ammoniaque 5 gouttes) pendant un jour. Action du nitrate d'argent 5 jours.

Les conduits de Golgi-Holmgren des animaux adultes (moelle, cervelet, cerveau) apparaissent colorés en brun rouge. Ils se montrent souvent discontinus. Parfois, cette réaction est trop pâle. Ce procédé coloré aussi très bien la membrane adventice connective des capillaires du tissu nerveux laquelle apparait formée d'un treillis compliqué de fins filaments noirs. Souvent, on observe dans la moelle épinière, dans le cerveau et dans le cervelet des faiceaux conjonctifs libres, qui naissant de la paroi d'un vaisseau croissent la substance grise et, après un trajet variable, s'incorporent à l'adventice d'un autre capillaire. Du reste, cette coloration de l'adventice des vaisseaux, s'obtient souvent avec d'autres formules, notamment, avec la 5e et 12e.

(1) Quelques secondes après sa dissolution, l'acroleine précipite quelque peu (elle ne se dissout que dans 40 parties d'eau). Mais cela importe peu, car le précipité ne pénètre pas dans les pièces. On peut aussi filtrer.

# LA RÉGÉNÉRATION DANS LES FUSEAUX DE KÜHNE [1]

PAR

F. TELLO

Assistant au Laboratoire d'Histologie à la Faculté de Médecine de Madrid.

---

Dans notre dernier travail (que nous avons publié dans cette Revue, fascicule 3), sur la dégénération et la régénération des terminaisons motrices, nous exposâmes les modifications des fuseaux de Kühne, que nous pûmes étudier en même temps que celles des plaques motrices; mais étant donnée l'importance de l'étude des phases intermediaires qui n'étaient pas représentées dans nos préparations, nous fûmes forcés de renvoyer à une date plus avancée, la publication de ces modifications des

(1) Pour plus de clarté, nous appellerons faisceaux de Weissmann l'ensemble formé par les fibres musculaires (plus minces que les autres fibres du muscle, et généralement au nombre de 3 à 6), et les ramifications sensitives et motrices, le tout enfermé dans un système de 4 ou 5 capsules; et fuseau de Kühne, la partie moyenne des fibres musculaires, souvent épaissie et legèrement fusiforme, formée par une rangée centrale de noyaux en grande partie sphériques et une zone périphérique striée autour de laquelle s'épanouit la ramification sensitive.

Nous ne pouvons pas accepter, comme le propose Ruffini, la suppresion du terme, *terminaison*, car les anastomoses que le chlorure d'or et le bleu de methylène decèlent n'ont pas été confirmées par un grand nombre d'auteurs qui ont employé les mêmes méthodes et nous n'avons pas pu les découvrir dans nos préparations colorées par la méthode de Cajal. Ruffini prétend également baser cette suppréssion dans la non existence de terminaisons libres des neurofibrilles, mais il nous semble que cet argument est très faible, car le fait que les recherches de Cajal, Dogiel et les nôtres ne reussissent pas a trouver cette terminaison libre, ne prouve rien, parce que les neurofibrilles ne sont pas le seul élément conducteur, peut être elles ne sont pas même le principal élément, et même si elles l'étaient, peut on nier que dans cet endroit se termine l'élément fibre nerveuse formé par substance neurofibrillaire et plasma? Et comme d'ailleurs nous n'avons jamais trouvé dans nos préparations des anastomoses entre les arborisations de deux fibres différentes, et nous n'avons non plus rencontré les fibres et ramifications ultraterminales décrites par Ruffini, faits qui du reste n'ont pas pu être constatés avant nous par un grand nombre d'investigateurs, nous employerons toujours quand-même la parole «terminaison» comme étant la plus exacte jusqu'au moment où des faits plus clairs et convaincants nous prouvent que nous sommes dans l'erreur.

fuseaux, et ce n'est qu'aujourd hui, nos observations étant terminées, que nous les décrirons en forme d'appendice à notre travail mentionné.

On peut appliquer à l'étude des fuseaux toutes les considérations techniques que nous avons exposées au sujet des plaques motrices ; nous insisterons spécialement sur les avantages de la méthode de Cajal, laquelle, grâce à la faible coloration des fibres musculaires et des noyaux, coloration que l'on peut renforcer à l'aide d'une teinture de fond, donne des images d'ensemble très agréables dans lesquelles on voit ressortir clairement les ramifications nerveuses. En outre, la coloration étant très uniforme dans des blocs passablement gros, nous pouvons pratiquer des coupes d'un muscle entier provenant d'animaux de petite taille, tels que le lapin, le chat, etc. et par consequence on trouve facilement les fuseaux qui sont toujours peu nombreux.

La technique que nous avons suivie a toujours été la suivante : chez le lapin, on sectionne le nerf sciatique à peu près vers la moitié de la cuisse, avant qu'il ne se divise en sciatique poplité interne et externe, et nous examinons les fuseaux dans le chef profond du triceps qui est innervé, dans la partie supérieure du membre, par une petite branche du sciatique poplité interne. Nous avons pratiqué la section totale dans tous les cas. La séparation des deux bouts nerveux était considérable quand nous avons sacrifié l'animal au cours de la première semaine pour étudier les phénomènes de dégénération, mais chez les animaux que nous avons laissé survivre, la continuité des deux bouts était rétablie.

Après la section du nerf, les deux formes de terminaisons nerveuses du fascicule de Weissmann dégénèrent en même temps, savoir, la terminaison du fascicule de Kühne et les plaques motrices du restant de la fibre; ces deux sortes de terminaisons étaient connues depuis les travaux de Kerschner et de Cajal parus en 1888. Cajal à cette epoque déjà, crut qu'il s'agisait d'une terminaison sensitive (dans le fascicule de Kühne) et d'une terminaison motrice (plaque motrice).

Les phases de dégénération par lesquelles traversent les ramifications nerveuses des fuseaux, rappellent celles que nous avons décrit au sujet des plaques motrices. La dégénération commence par une hypertrophie des neurofibrilles, de telle sorte que la ramification entière apparait fortement grossie et variqueuse; plus tard, les neurofibrilles deviennent granuleusses et au même temps la substance plasmatique dont elles sont entourées se laisse colorer par le nitrate d'argent; dans un stade plus avancé l'aspect granulex des neurofibrilles devient de plus en plus clair jusqu'à un moment où toute l'arborisation n'est formée que par la substance plasmatique fortement colorée dans laquelle surnage une quantité plus ou moins grande de petites grains teints d'une couleur plus foncée;

ces grains ne sont que les restes, en liberté, de la matière argentophile des neurofibrilles. Finalement, la substance plasmatique subit à son tour une fragmentation, de telle façon qu'il ne reste de la riche arborisation primitive, que des amas irregulièrement colorés qui deviennent de plus en plus pâles et petits jusqu'a disparaître complétement. On dirait qu'il existe une première phase de dissolution partielle de la substance argentophile accumulée dans les neurofibrilles, laquelle en se mélangeant intimement avec la matière plasmatique lui prête graduellement et d'une façon diffuse ses affinités chimiques; et une seconde phase, pendant laquelle les deux substances mélangées sont digérées par les actions chimiques du grand nombre de noyaux que contient le fuseau; en effet, nous n'avons jamais rencontré dans nos préparations des phagocytes d'autres provenances qui prennent part, pas même partiellement, à cette digestion.

S'il est vrai que la morphologie du processus de dégénération des fuseaux de Kühne coïncide exactement avec la dégénération des plaques motrices, par contre, il n'en est pas de même quant à sa rapidité, car dans les fuseax, la dégénération commence et finit bien plus tôt. Dans des préparations, 18 heures après la section, où les plaques motrices se trouvent dans les premières phases de dégénération, on voit les fuseaux déjà arrivés à la troisième ou à la quatrième phase et nous voyons que les ponts qui reunissent encore les amas, commencent à se rompre; au bout de 36 heures, les plaques présentent encore une continuité de la matière plasmatique, par contre, les fuseaux ne laissent voir que des amas très pâles et mal délimités.

Les plaques motrices des extremités du fascicule ont à parcourir les mêmes phases et avec la même rapidité que les autres plaques du même muscle; néanmoins, le premier jour, sans doute à cause de leur arborisation plus riche et plus épaisse, elles présentent des dilatations dont le volume est considérable.

La dégénération des grosses fibres nerveuses destinées aux fuseaux, présente les mêmes phases et se développe avec la même rapidité que celle des fibres des plaques motrices; dans les premières 24 heures, elles passent à l'etat fusiforme, elles cessent d'être continues pendant les jours suivants, et avant la fin de la première semaine tout reste de substance argentophile disparait.

Les noyaux et les fibres musculaires du fascicule ne laissent voir aucune modification par la methode de Cajal.

Vers le troisième jour, tout vestige de ramification a disparu et il ne reste dans le fascicule musculaire de Weissmann que les fibres musculaires, les ancienes gaines nerveuses et les vaisseaux. Les gaines subissent les transformations déjà connues; grossisement et fusion des cellules de

Schwann pour former les bandes de Büngner, et plus tard, au moment où la régénération est proche, elles se rétractent et elles modèlent le conduit avant, pendant ou après la pénétration des nouvelles fibres. La myéline déformée disparaît peu à peu et totalement. Les fibres musculaires présentent un sort different: les unes perdent presque tout-à-fait leur striation, parfois elles se fragmentent, mais la plupart nous offrent des caractères normaux; au niveau des fuseaux elles ne laissent voir presqu'aucune modification. En général, sauf les modifications de la ramification nerveuse, nous n'avons jamais rencontré (avec la méthode de Cajal) aucune altération autre du fascicule de Weissmann qu'un léger épaississement dans l'espace limité par les capsules.

Deux mois et demi ou trois mois après la section nerveuse, l'arrivée des nouvelles fibres au muscle fait tout changer. Il importe toutefois de faire remarquer que nous ne considérons ce délai comme nécessaire pour la pénétration des fibres nouvelles, car, comme nous le faisions remarquer dans notre travail, ce délai pourrait diminuer soit en faisant une section incomplète du nerf, pour éviter ainsi la grande rétraction des deux bouts du nerf et par consequence l'étendue de la cicatrice, soit en coupant au lieu du sciatique la petite branche nerveuse qui se dirige au muscle pour raccourcir de cette façon le chemin que les fibres de nouvelle formation ont à parcourir; non obstant, nous avons préféré la section complète pour qu'on ne puisse pas douter de la réalité du caractère régénératif des faits que nous décrivons, et nous avons choisi le milieu de la cuisse pour eloigner toute sorte d'influences traumatiques qui puissent modifier d'une façon quelconque nos résultats; dans ces conditions, la pénétration des fibres de nouvelle formation a lieu aux 2 et 1/2 ou 3 mois.

Dans nos préparations de trois mois, la régénération de la ramification nerveuse est déjà commencée et, de même que dans les plaques motrices, cette régénération a lieu avec une rapidité inégale dans le divers fuseaux du muscle; on en trouve même sans aucun indice de régénération; chez d'autres, au contraire, elle commence ou se trouve très avancée. Dans certains fuseaux on ne rencontre de nouvelles fibres que dans l'intérieur des anciennes gaines intracapsulaires; celles-ci contiennent une ou plusieurs fibres de grosseur différente, parfois ramifiées, mais dont les ramifications parcourent la même gaine sans parvenir à se ramifier dans les fibres musculaires du fascicule. elles sortent au contraire de la capsule par d'autres étuis pour se terminer dans d'autres fibres musculaires. Il s'agit sans doute dans ces cas de fibres motrices qui ont pénétré dans les gaines, attirées par les attractions des substances émises par les bandes de Büngner, et comme ces fibres n'ont pas de sensibilité pour les substances des éléments du fuseau, elles ressortent en vertu

de l'attraction que les bandes de Büngner et les fibres musculaires communes continuent d'excercer. A l'appui de cette thèse vient le fait que nous avons observé à plusieurs reprises, savoir, que quelques unes de ces fibres forment des plaques motrices immediatement après qu'elles ont abandonné le fuseau. Ce fait ne s'observe pas plus souvent, parce que pour qu'il puisse être constaté, il faut qu'il existe une plaque motrice ancienne dans le voisinage du fuseau, car dans le cas contraire, on ne peut plus suivre la fibre dans la préparation et elle se perd avant son arrivée à la plaque motrice.

Parfois, des fibres qui ont abandonné l'intérieur de la capsule de la façon que nous venons d'indiquer rentrent de nouveau dans la capsule en rebroussant chemin, et ce fait s'explique aisément en considérant que l'attraction des fibres de nouvelle formation pour les bandes de Büngner ou pour les cellules de Schwann est bien plus grande que pour les fibres musculaires proches, à moins qu'il existe une plaque non innervée. Nous expliquons aussi de cette façon le fait que nous avons observé si souvent dans la régénération des plaques motrices, savoir que quelques fibres qui ont formé plusieurs plaques, rentrent dans le même nerf ou dans un autre nerf, et présentent un trajet retrograde.

Les fibres qui pénètrent dans les extrémités du fascicule de Weissmann, en déhors du fuseau, c'est à-dire dans des endroits qui correspondent aux terminaisons motrices anciennes, se conduisent différemment; dans ces régions, les fibres arrivent aux anciennes plaques et régénèrent la ramification nerveuse d'une manière analogue à celle que nous avons décrit pour les plaques motrices ordinaires, c'est-à-dire, que la boule terminale d'une nouvelle fibre se met en contact avec la plaque et elle émet après, des petites branches terminées par des anneaux ou des sphères. On peut observer toute sorte de phases de transition sur lesquelles nous n'insisterons pas, ayant été décrites avec des dessins dans notre travail. Dans la fig. 2 nous en trouvons une presque complétèment régénérée. La plus grande rapidité avec laquelle ces fibres motrices se régénèrent vient à l'appui de la spécificité chimiotactique qui a lieu dans les fuseaux de Kühne car, à un moment où ceux-ci n'excercent encore aucune attraction, les terminaisons motrices se régénèrent montrant ainsi leur nature.

La pénétration des fibres de nature probablement sensitive dans d'autres fascicules de Weissmann est indéniable et peut avoir lieu, soit au niveau des fuseaux, soit par le même endroit par où pénètre la fibre motrice. Celles qui pénètrent au niveau des fuseaux y parviennent en suivant les anciens étuis; elles y arrivent seules, et alors elles sont épaisses, mais il n'est pas rare d'observer une pénétration simultanée de plusieurs

fibres de grosseur différente, soit qu'elles viennent de loin en grand nombre, soit qu'une fibre se divise prématurement. Aussitôt qu'elles ont pénétrè, elles perdent leur enveloppe et ainsi libres entre les fibres musculaires, elles commencent à former leur ramification terminale; chaque fibre se divise à plusieurs reprises formant des nouvelles fibres qui à leur tour se ramifient aussi, de façon qu'on en trouve une quantité plus ou moins grande selon le nombre des fibres qui ont pénétré et selon le moment de la régénération que l'on observe. Ces ramifications entourent les fibres musculaires; les unes conservent la même épaisseur pendant tout leur trajet et se terminent, soit par une boule terminale parfois très grosse (fig. 1 *a*), soit par un anneau (fig. 1 *b*), soit par un épaississement en forme de grain d'orge (fig. 1 *c*), (cette disposition a été vue par notre maître dans les fibres en voie de formation embryonnaire et nous l'avons constaté dans les fibres nerveuses des muscles les jours qui précèdent et qui suivent la naissance, ce dont nous nous occuperons dans un autre

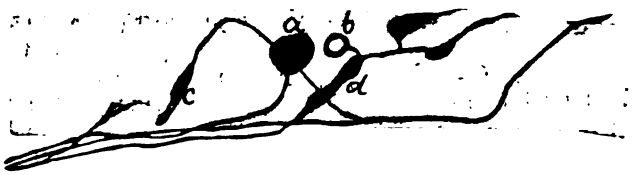


**Fig. 1. — Fibre musculaire d'un fuseau de Kühne où se régénère la terminaison nerveuse; *a*, grosse boule terminale; *b*, anneau terminal; *c*, boule terminale en forme de grain d'orge; *d*, grossisement dans le trajet d'une fibre.**

travail sur la formation de la ramification nerveuse dans les plaques motrices et dans les fuseaux de Kühne); d'autres (fig. 1 *d*), bien plus longues, présentent dans leur parcours un grand nombre d'épaississements qui leur font apparaître sous un aspect pareil à celui des ramifications normales et se terminent également par un épaississement final. Ces renflements, à forme variée, présentent une structure nettement réticulée indentique à celle des épaississements normaux des fuseaux de Kühne (1) et probablement aussi selon Dogiel (2) à ceux des terminaisons correspondantes aux organes musculo-tendineux de Golgi. Par contre les ponts d'union, quoique parfois ils laissent voir une structure réticulée, dans la plus grande majorité des cas ils présentent les neurofibrilles tellement sérrées qu'on ne peut rien conclure sur leur structure.

(1) *F. Tello:* Terminaciones sensitivas en los pelos y otros órganos. *Trabajos del Laboratorio de Investigaciones Biológicas.* Tomo IV, fasc. 1-2, 1905.

(2) *A. Dogiel:* Zur Frage ueber den fibrillaeren Bau der Sehnenspindeln oder der Golgi'schen Körperchen (organo nervoso terminale musculo-tendineo). *Arch. f. mikr. Anat.*, vol. 67, pág. 688, 1906.

Nulle part dans le trajet des fibres après la disparition de leur enveloppe nous n'avons pu trouver, même avec des colorations nucléaires, à l'aide de la thionine, les cellules marginales qui, d'après les partisans de la théorie catenaire, seraient nécessaires, ni la cellule ou peloton de cellules qui d'après ces auteurs doivent précéder toute fibre en voie de progréssion.

Les fibres nerveuses sensitives qui pénètrent par les extrémités du fascicule avec les fibres motrices, se divisent aussi en donnant des branches de plus en plus fines d'une épaisseur pareille et terminées par des petites sphères ou anneaux. Elles marchent en toutes directions les unes vers l'extremité du fascicule, d'autres vers le fuseau, d'autres encore changent souvent de direction en démontrant ainsi de la façon la plus claire que l'action orientatrice est très peu intense; néanmoins de son existence on peut s'en convaincre d'une manière absolue dans une grande quantité de cas en dont nous avons reproduit deux dans la fig. 2 *A* et *B*, qui réprésente l'xtrémité de deux fascicules, c'est-à-dire, la portion si-

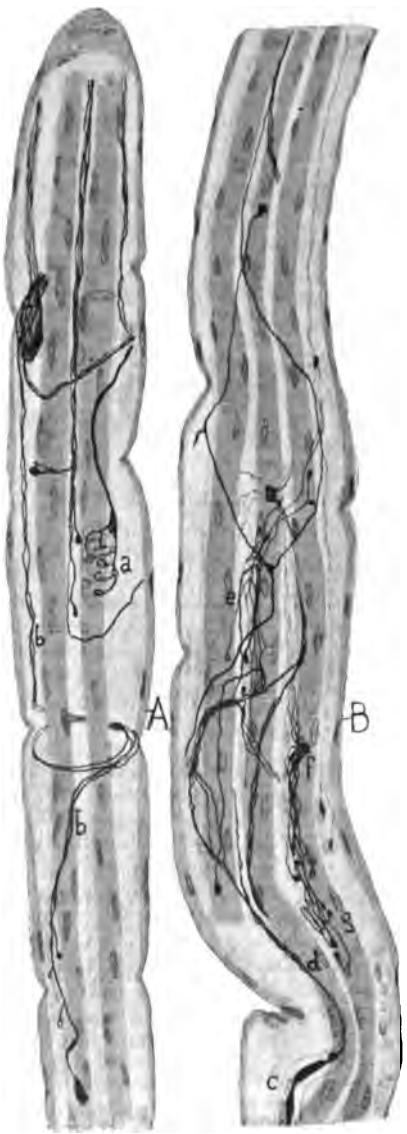


Fig. 2.—Deux fascicules de Weissmann en régénération: *a*, plaque motrice aussi régénérée; *b*, fibre se dirigeant vers le fuseau de Kühne; *c*, grosse fibre que penètre dans le fascicule B, se divise en *d*, et dont les branches decrivent un grand tour, en rebroussant chemin la plupart en *e*, pour se diriger vers le fuseau; *f*, fibres que pénètrent par un endroit différent et se terminent par des petites sphères ou anneaux en *g*.

tué en dehors du fuseau, lequel doit se trouver dans la partie inférieure de la figure.

Dans *A*, nous voyons que presque toutes les fibres se dirigent vers le fuseau; les deux fibres *b* surtout, qu'on peut suivre sur un long trajet, ont une tendance manifeste à se diriger vers le fuseau malgré le tour qu'elles donnent. Ce fait est encore bien plus clair dans *B;* la fibre *c* pénètre par l'un des anciens étuis et marche en sens contraire à la region du fuseau; peu après d'avoir perdu sont enveloppe, elle se divise (*d*) en quatre branches qui suivent le même chemin pendant un certain trajet tout en se divisant lorsqu'elles changent de direction, le nombre de branches est déjà considérable et elles commencent à se répandre en toutes directions; néanmoins plusieurs d'entre elles suivent la nouvelle orientation et en se divisant toujours, parviennent à l'endroit marqué par la lettre *e*, où les branches sont infinies et très minces. Si nous observons attentivement les fibres qui par leur grosseur et le nombre moindre de tours sont plus faciles à suivre, nous verrons que leurs extrémités, formées par des petites sphères ou anneaux, sont orientées vers le fuseau. En *e* nous voyons aussi una grande quantité d'arcades formées par des fibres qui rébroussent chemin. de façon à simuler la formation d'un plexus, et il faut ajouter que nous n'avons pas dessiné plusieurs fibres dont la finesse ne se prétait pas aux proportions du dessein. Dans *f* pénètre aussi une grande quantité des fibres fines qui se dirigent vers le fuseau, lesquelles en *g* se terminent, presque toutes, par des petites sphères; d'après leur grande finesse elles doivent tirer leur origine de la division d'autres fibres.

Il est évident qu'il est très difficile d'asigner aux fibres que nous venons de décrire un rôle moteur ou sensitif, car on ne parvient pas à surprendre leur véritable terminaison; néanmoins, il y a des indices qui nous permettent d'emettre une hypothèse sinon d'une façon deffinitive, tout ou moins très vraisemblable. La fibre *c* aperçue dans des préparations de muscles normaux, serait considérée comme étant sensitive à cause de son épaisseur, parce-qu'en général les fibres de cette nature sont plus grosses, surtout dans les proximités de leur terminaison; cette épaisseur est due probablement à ce que les fibres sensitives arrivent sans se diviser au fascicule et non pas, comme les fibres motrices, qui avant de parvenir à la plaque, subissent plusieurs divisions; mais pendant le processus de régénération l'épaisseur des fibres varie d'une manière si extraordinaire qu'on ne peut tirer aucune conclusion de ce caractère. Il n'en est pas de même quant à la façon dont les fibres se divisent; en effet, nous n'avons jamais pu trouver pendant nos observations sur les plaques motrices, un mode de division pareil à celui qui se voit dans la fibre *c*. Les divisions

des fibres motrices s'écartent les unes des autres, elles presentent un petit épaississement et le grosseur des branches filles est à peu-près la même que celle de la fibre originaire; les divisions des fibres que nous sommes en train de décrire au contraire, sont très rapprochées les unes des autres, elles n'ont pas de renflements à leur origine et leur épaisseur est bien moindre que celui de la fibre dont elles proviennent. La fibre *c* réprésente une de ces fibres avec tous les caractères que nous venons de décrire, tandis que la fibre qu'on voit apparaître à gauche de *B* réprésente une fibre motrice; elle offre un trajet parallèle aux fibres formées par la division de *d*, traverse la région *e* et peu après elle se divise en deux branches faciles à suivre pendant un certain trajet, dont l'une, termine par une boule. A l'appui des opinions que nous venons d'exposer vient encore la fibre qui forme la plaque *a* dont la nature ne peut pas être douteuse.

Ces fibres sensitives qui pénétrent par les extrémités du fascicule; prennent elles part à la régénération de la ramification terminale du fuseau? Nous ne sommes pas encore en étât de resoudre cette question, à l'aide de nos recherches actuelles; il faut pour cela que la régénération soit plus avancée; mais partant, d'aprés ce que nous observons pour les fibres les plus proches du fuseau, nous sommes amenés à croire que dans un délai plus ou moins long, elles prendront part, par ses ramifications finales, à l'innervation du fuseau, surtout dans les cas où'il existe une difficulté quelquonque à la pénétration de la fibre par le centre.

Si nous comparons la régénération dans les plaques motrices et dans les fuseaux de Kühne, nous observons qu'il existe un retard aux dépens de ces dernièrs, quoique leur dégénération soit bien plus rapide. Ce fait apparemment paradoxal peut s'expliquer facilement nous croyons: la dégénération avance plus rapidement dans les fuseaux, parce-qu'il s'agit de fibres plus épaisses, lesquelles, d'après les recherches de Cajal, présentent une destruction plus rapide, et en effet, à un moment où un grand nombre de fibres épaisses apparaissent fragmentées, les fibres fines ne sont presque pas altérées; pendant la régénération on voit arriver au muscle, par le nerf ancien, des fibres motrices et sensitives, mais tandis que les premières, à cause del l'existence d'une grande quantité de plaques qui secrètent des substances chimiotactiques positives, sont immediatement attirées, les fibres sensitives au contraire, ont à parcourir un long trajet avant d'arriver aux fascicules de Weissmann toujours peu nombreux.

Nous n'avons rencontré, pas même une seule fois, des solutions de continuité dans les fibres nerveuses, ni la moindre trace de matière neurofibrillaire dans aucun fuseau, avant l'arrivée de la nouvelle fibre; s'il exis-

taient réellement des chaines de neuroblastes d'après les présomptions des polygénistes, nulle part seraient mieux aperçues que dans nos préparations, dans lesquelles on peut voir merveilleusement imprégnées par la méthode de Cajal une grande quantité de terminaisons motrices et sensitives à tous les stades de leur développement. En somme, l'admission d'un processus d'accroisement excentrique continu guidé par les actions chimiotactiques, s'impose davantage chaque jour, parce-qu'il explique facilement tous les faits que nous avons observés dans la régénération des terminaisons nerveuses.

*Madrid : Décembre, 1907.*

# LA RÉGÉNÉRATION DANS LES VOIES OPTIQUES

## NOTE PRÉLIMINAIRE

PAR

F. TELLO

Assistant au Laboratoire d'Histologie de la Faculté de Médecine de Madrid.

Dans une *Note préliminaire sur la dégénération et la régénération des voies nerveuses centrales*, publiée par notre maître dans cette même REVUE (tome IV, 1906), il attirait l'attention sur l'importance de l'étude des voies centrales pour trancher la querelle entre les monogénistes et les polygénistes. Et étant la voie optique la plus accessible des voies centrales il porta d'abord sur elle ses premières recherches. Mais il fut forcé de fixer son attention sur d'autres questions qui exigeaient tout son temps et il nous confia l'étude de la régénération dans les voies optiques qu'il avait entrepris.

Nous aurions bien voulu attendre la fin de nos experiences dans quelques mois, mais l'apparition de quelques faits très embarrasants pour la théorie des polygénistes et l'hypothèse des chemins préétablis (Held, Paton), et fort favorables en même temps à la doctrine de la régénérabilité des voies centrales, nous oblige à publier cette note préliminaire avec les dessins des dispositions les plus frappantes.

Pour écarter toutes les modifications que le traumatisme et l'infection pourraient apporter au processus de régénération, et pour placer la rétine dans les meilleures conditions de survie, nous avons sollicité l'aide de notre bon ami l'excellent ophtalmologue Dr. Leon y Ortiz, qui a opéré plusieurs de nos lapins avec une adresse remarquable sans aucun accident post-opératoire qui puisse troubler les résultats de nos recherches.

Le nerf optique a été sectionné totalement très près de sa pénétration dans la rétine. Chez l'un des animaux nous avons arraché le nerf jusqu'à son entrée dans le chiasma afin d'être ainsi en mesure d'établir des expériences comparatives sur la rapidité de la régénération.

Nous avons, jusqu'à present, sacrifié quatre des lapins opérés; deux,

trois jours après l'opération (chez l'un, on avait practiqué seulement la section du nerf, chez l'autre, on l'avait arraché jusqu'au chiasma), un troisième 13 jours plus tard et le dernier aux 40 jours. La méthode de coloration employée a été celle de Cajal à l'alcool-amoniaque (alcool 50 cc., amoniaque 3 gouttes) et l'impregnation a reussi parfaitement partout.

Nous allons exposer les modifications observées dans le bout central, dans le bout périphérique et dans la rétine. Pour éviter des malentendus, nous ferons remarquer que, quoique étant interverti le neurone originaire, et étant vraiment central le bout du nerf qui reste joint à la rétine, nous appellerons cependant *bout central* l'extrémité du nerf optique qui se continue avec le chiasma, et *bout périphérique* l'extrémité qui n'a pas été séparée de la rétine. En effet, c'est ainsi que depuis bien longtemps on emploie ces termes par rapport aux grands centres nerveux.

**Bout central.**—Trois jours après la section du nerf optique, le bout de nerf séparé de la rétine, le chiasma et les bandelettes optiques, ne présentent presque point de modifications, si ce n'est que quelques renflements fusiformes que l'on surprend dans le trajet des fibres, lesquelles du reste, ne pourraient pas être autrement distinguées des fibres saines. Néanmoins, l'intensité du traumatisme a une influence décisive sur la rapidité avec laquelle apparaîssent les phénomènes de dégénération, car, trois jour après que le nerf a été arraché du chiasma, la bandelette optique présente une grande quantité de renflements qui transforment quelques fibres en vrais chapelets et déjà plusieurs conducteurs laissent voir des solutions de continuité dans maints points. Le volume et la forme des renfléments, varient énormement; de même que les solutions de continuité, il sont bien plus nombreux à mesure que nous approchons du chiasma, c'est-à-dire, de la région lésée. Nous croyons que cette rapidité et cette généralisation des phénomènes dégénératifs doit être atribuée à la forme du traumatisme et non pas à sa proximité, car en éxaminant le bout du nerf qui seulement a été sectionné nous remarquons que les modifications ne se propagent pas sur une si longue étendue.

Le bout central que nous decrivons, laisse voir des phénomènes comparables à ceux qui ont été décrits dans le bout périphérique des nerfs sectionnés, par Perroncito, Cajal, Marinesco et Minea. On y observe les trois zônes, *nécrotique*, *métamorphique* et *indifferente* décrites par Cajal. La première contient des restes de substance argentophile et de myéline; elle a très peu d'extension étant en partie envahie par la zône suivante. La zône métamorphique, un peu plus étendue, présente déjà des renflements, la plupart dans le trajet des fibres imprégnées, et des terminaisons variées; quelques fibres terminent par des grosses sphères, pareilles

à celles qui ont été vues par Cajal et Perrocito dans la terminaison des fibres de Remak, c'est-à-dire offrant une région centrale pourvue de neurofibrilles et une épaise zône granuleuse périphérique; d'autres fibres se terminent par des sphères neurofibrillaires dans leur totalité; enfin, l'immense majorité des axones se terminent par des petites boules ou des anneaux fortement imprégnés. Les fibres présentent en outre des divisions parfois très fines, qui finissent également par des petites sphères ou anneaux. Toutes les fibres ont une tendance bien marquée à se diriger vers la cicatrice, et dans la zône nécrotique on rencontre quantité de boules et d'anneaux; l'ensemble rappelle assez la disposition que nous décrirons plus loin dans le bout périphérique (fig. 2). Par des gradations à peine marquées on passe à la zône indifférente, dans laquelle nous ne rencontrons aucun phénomène interessant.

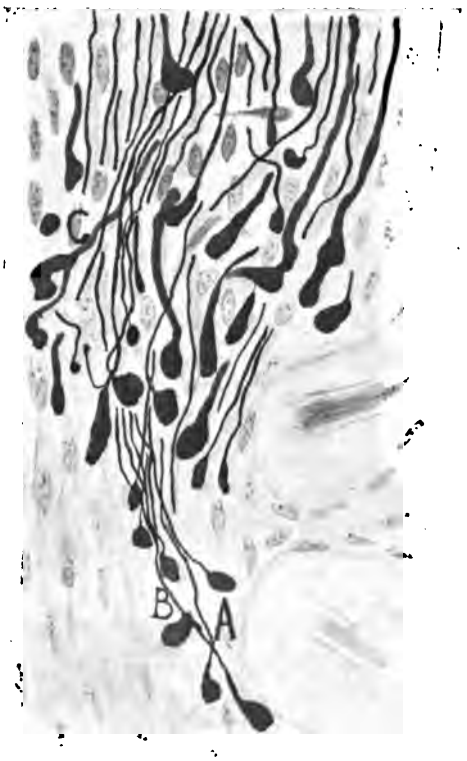


Fig. 1. — Un morceau du bout central du nerf optique 13 jours après la section, montrant une grande quantité de boules terminales: A, groupe de fibres qui pénètre dans la cicatrice; B, boule collatérale; C, bifurcation finale.

Treize jours après l'opération, la zône nécrotique a disparu totalement et à sa place on trouve une grande quantité de tissu cicatriciel qui la fixe au bout périphérique. La zône métamorphique laisse encore voir quantité des fibres épaissies, lesquelles portent à leur extrémité des grosses boules sphériques, ovoïdes ou de forme très bizarre; parfois elles se ramifient formant une vraie grappe; un grand nombre de ces fibres ramifiées offrent des branches filles assez longues qui se terminent aussi par des sphères ou des anneaux. Dans la fig. 1 nous avons réprésenté plusieurs de ces boules, dont quelques unes pénètrent dans la cicatrice pendant un assez long trajet en montrant

ainsi une véritable tendance à la régénération. Dans des régions encore plus profundes de la cicatrice on rencontre des boules arretées dans leur marche vers la rétine.

Nous sommes donc en présence de faits qui prouvent que le nerf optique séparé de son centre trophique, de la même façon que les autres nerfs étudiés par d'autres auteurs et probablement aussi de même que les autres voies centrales, ne meurt pas subitement, et qu'au contraire, ses fibres survivent pendant un temps suffisamment long pour tenter une régénération, frustrée naturellement comme nous verrons plus loin. Peut être les voies centrales sont moins influencées que les nerfs périphériques par les centres trophiques; cela permettrait que ces phénomènes de régéneration soient plus complets et durent plus longtemps, de la même façon que la lenteur de la dégénération du bout périphérique du nerf sciatique du lézard hivernant rend possible l'observation de phénomènes de vitalité qui ne se montrent pas chez les mammifères (1).

Dans la zône indifférente, formée par la plus grande partie du nerf, le chiasma et les bandelettes optiques, on trouve une disminution assez considérable des fibres, tout en existant encore des restes de quelques axones disparus. Les fibres qui survivent, se caractérisent, comme déjà Cajal le fit remarquer, par leur noirceur, leur aspect granuleux et leur calibre inégal; elles laissent voir à côté de portions très minces, d'autres parties pourvues des renflements de forme variée. Quelques unes présentent des solutions de continuité. La névroglie, fortement proliférée, forme des chapelets de noyaux intercalés entre les fibres.

Quarante jours après la section, la plupart des fibres a disparu et elles ont été remplacées par du tissu névroglique. Non obstant, on en trouve encore en état de fragmentation et d'aspect moniliforme, étant très rares celles qui apparaîssent saines. Dans le voisinage du bout, elles présentent des terminaisons sous forme de massues de grosseur et forme variables et d'aspect dégénératif.

**Bout périphérique.** — Nous savons déjà, grâce aux recherches d'un grand nombre d'auteurs sur d'autres nerfs, qu'après la section, une certain segment des fibres encore unies avec leur neurone, dégénère plus ou moins selon la nature et l'intensité du traumatisme (*dégénérescence traumatique*) et que ce n'est qu'à continuation de cette zône que les phénomènes de régénération commencent. Nous ne devons pas oublier que dans le bout périphérique du nerf optique sectionné, les altérations circulatoires jouent un grand rôle. Le nerf optique et une grande partie de la rétine, étant arrosés par l'artère centrale qui se trouve dans l'épaisseur

(1) *F. Tello:* Dénénération et régénération des plaques motrices après la section des nerfs. *Travaux du Lab. de Recherches biologiques*, vol. V, fasc. 3.

du nerf, la section de cet organe amène nécessairement l'arrêt de la circulation et par consequence une anémie absolue du nerf et une anémie relative de la rétine, car celle-là reçoit des vaisseaux d'autres origines issus du cercle artérial de Henle. Cette circonstance est la cause de la dégéneration, jusqu'à la rétine, de la plupart des fibres et cette anémie laisse mourir bien plus vite les fibres du bout périphérique que celles du bout central.

Pour cette raison, 3 jours après la section, c'est-à-dire, alors que dans le bout central il n'existe presque point de modifications, on trouve dans le bout périphérique à côte de fibres apparemment normales une grande quantité de fibres moniliformes, fragmentées et même des restes de fibres détruites. Elles sont toutes éparses dans le nerf, mais pourtant on observe que dans son centre il en existe une plus grande proportion qui sont altérées. A mesure que nous approchons de la blessure, leur nombre augmente et dans le voisinage de la section, elles sont toutes fortement altérées. Les fibres malades présentent en général, des traits qui les distinguent des fibres du bout central. Elles ne possèdent pas de renflements, par contre elles paraissent cassées dans plussieurs endroits, retractées et formant des zig-zags. A ce moment il existe déjà des fibres saines terminées par des boules et l'on surprend des divisions dans leur trajet. La névroglie prolifère activement, les vaisseaux sont profondement altérés et tout autour d'eux on trouve une couche épaisse de tissu conjontif qui se laisse colorer en gris granuleux par l'argent.

Dans le bout périphérique du nerf optique arraché, toutes ces lesions sont bien plus manifestes; presque toutes les fibres sont altérées, un grand nombre a disparu.

Treize jours après l'opération, on peut distinguer deux régions; l'une, centrale, qui occupe un tiers du diamètre total du nerf et dans laquelle on ne voit pas de structure nerveuse depuis la cicatrice à la papille optique; elle est formée par du tissu conjonctif de nouvelle formation sur lequel se détachent très clairement les parois des vaisseaux. La papille du nerf optique est très modifiée, elle apparaît sous forme d'une grande excavation conique remplie de tissu nécrosé et sur elle se voit d'une façon très nette la région périphérique encore vivante qui forme des mamelons tout autour. La région extérieure du nerf est formée par une grande masse de névroglie sur laquelle on aperçoit des trabécules vasculaires avec de tissu conjonctif. Elle forme une sorte d'étui qui renferme la région centrale.

Le cinquième interne de la zône extérieure contient seulement quelques fibres, dans le restant de cette couche elles deviennent de plus en plus nombreuses à mesure que nous approchons de la surface extérieure du nerf. Les fibres se laissent teindre parfaitement et présentent dans leur trajet

quantité de renflements; dans quelques endroits elles sont amincies. On rencontre beaucoup de divisions surtout à mesure que nous sommes plus près de la cicatrice; parfois une fibre produit plusieurs branches. Dans la cicatrice elle même, les divisions sont très nombreuses et elles se terminent par des boules ou des anneaux. Dans la fig. 2 *A*, nous reproduisons ces faits et nous pouvons voir aussi que les fibres s'étendent sur la cicatrice et quelques unes pénètrent très profondement. Nous observons encore que dans la cicatrice les boules sont en général plus petites que dans le bout central à la même époque, sauf toutefois l'une d'elles qui a l'air d'être arretée et de se trouver en voie de régréssion. Les anneaux, extrêmement nombreux, sont généralement formés par un filament fin: parfois (fig. 2 *B*), ce filament attire notre attention par son épaisseur. Ainsi que Perroncito et Cajal l'ont remarqué dans le nerfs périphériques coupés, on dirait que quelques anneaux paraissent isolés parce-que le filament qui les soutient devient invisible. Enfin, nous ferons encore remarquer, que les fibrilles se laissent mieux teindre vers la cicatrice que dans le voisinage de la rétine.

Fig. 2.—Bout périphérique 13 jours après la section du nerf optique: A, boule terminale qui dégénère. B, anneaux formés par un gros fil; C, anneaux formés par un filament fin; D, divisions.

Quarante jours après la section, l'aspect du bout périphérique est tout autre. La région centrale dégénérée est un peu plus petite à cause de la retraction; par contre, la région périphèrique formée par la névroglie est plus extense, les fibres sont peu nombreuses mais plus grosses que les fibres normales et quelques unes présentent une épaisseur considérable. On rencontre des renflements et non pas les amincissements que, dans le

nerf de 13 jours, démontraient que les fibres étaient en voie de dégénération. On observe souvent des fines collatérales qui se terminent, après un court trajet, par des petites massues; parfois ces dernières paraîssent des vraies épines. Les divisions sont nombreuses. Le trajet des fibres est très variable, elles font des grands détours, des cercles complets, des flexuosités en huit de chiffre; on en trouve à trajet spiroïde, recurrent, etc.

Etant donnée le nombre restreint et la grande épaisseur de ces fibres, il est très facile de les suivre pendant des longs trajets dans des coupes un peu épaisses, et on voit que quelques unes d'entre elles pénètrent dans la rétine par les bords du creux papillaire dépourvu de restes nécrotiques. Une grande partie de ces fibres finissent dans la cicatrice, mais il en existe aussi qui terminent à des différentes hauteurs dans le bout périphérique du nerf. Rarement la terminaison des fibres est une boule ou un anneau; en général, tout près de leur extrêmité elles forment une touffe de branches finales terminées par des boules ou des anneaux. Parfois, les boules portent un pédicule si court qu'elles paraissent appendues à la tige, comme des grappes de raisin. Dans quelques endroits ont rencontre des boules terminales ou collatérales qui émettent des fibres extrêmement minces à trajet plus ou moins long et achevées à leur tour par des petites sphères ou anneaux ou par des ramifications. Les fibres pénètrent très profondement dans la cicatrice et on trouve quantité de boules très grosses arretées et en voie de destruction. Il est très rare de surprendre dans le nerf l'existence de restes de fibres détruites. Ces reliques on du être reabsorbées.

Ces fibres que nous apercevons dans le nerf 40 jours après la section, sont elles des fibres régénérées, d'origine rétinienne par consequence, ou bien ne seraient elles peut-être que des fibres anciennes qui ont persisté? Cette question est difficile à resoudre avant que des nouvelles recherches ne viennent combler le vide qui existe entre les 13 et les 40 jours. Néanmoins, nous croyons qu'il s'agit de fibres de nouvelle formation par les raisons suivantes: 1.°, la grande épaisseur de ces fibres et leur aspect absolument pareil à celui des fibres régénérées dans d'autres nerfs; 2.°, la présence de fibres dans la région centrale du nerf, c'est-à-dire, dans une région où 13 jours après l'opération on ne rencontrait pas une seule fibre; 3.°, leur trajet capricieux qui ne peut pas être le trajet des fibres préexistantes, et 4.°, la présence de massues vraiment terminales tout le long du bout périphérique.

Du reste, les expériments que nous pratiquons actuellement vont resoudre, nous l'espérons ainsi, la question de savoir si la fibre est de nouvelle formation dans toute l'étendue de son trajet, depuis la rétine, ou si la destruction n'ayant pas dépassé une certaine région dans l'intérieur

du nerf, les fibres de ce dernier, ont seulement reproduit une petite portion de leur trajet.

**Rétine.** — Il parait que pendant les trois premiers jours qui suivent l'opération, la rétine ne présente pas de modifications. Chez les animaux dont on a coupé ou arraché le nerf la structure de la rétine est normale y compris la couche des fibres du nerf optique. Il semble donc que la suspension fonctionnelle d'un organe nerveux et l'interromption de ses rapports avec l'encephale, n'altère pas essentiellement, pour le moment, son structure.

Treize jours après l'opération la membrane visuelle continue de vivre et se laisse teindre d'une manière admirable par la méthode de Cajal; elle présente seulement quelques modifications dans les cellules ganglionnaires et dans les fibres du nerf. La substance interfibrillaire des cellules ganglionnaires, surtout des plus grandes, a une tendance à se laisser imprégner, les neurofibrilles apparaissent plus fines; le contour des cellules est comme déchiqueté mais sans surpasser les limites marquées par la membrane cellulaire. Le point d'émergence de l'axone est devenu plus mince et dans certains endroits on ne peut plus le suivre par sa finesse. Les fibres présentent quantité de renflements et on aperçoit quelques massues terminales. On reconnait aussi la formation de collatérales et de divisions dans la couche des fibres optiques. Non obstant, ces derniers faits sont encore très rares et ils doivent être en relation avec les fibres qui ont disparu du bout périphérique.

La rétine, 40 jours après la section est encore vivante et ne présente d'autres modifications dans sa structure que celles que nous avons décrites 13 jours après l'opération. Contrairement á cela, les fibres montrent des modifications extrêmement interessantes. De même que dans le bout périphérique, elles sont plus épaisses que les fibres normales et elles se montrent inégales; souvent elles offrent des renflements fusiformes, et dans la couche de fibres du nerf optique on trouve une grande quantité de massues terminales (fig. 3 *C*), des collatérales (fig. 4 *E*), et des bifurcations (fig. 4 *E*).

Mais le fait qui a le plus vivement attiré notre attention est le défaut d'orientation des fibres en voie de régénération. Dans la couche des fibres du nerf optique on remarque déjà la tortuosité de leur marche, et en effet, plusieurs d'entr'elles présentent un trajet recurrent et des flexuosités nombreuses; mais où ce phénomène se montre d'une façon éclatante c'est dans les fibres néoformées assez nombreuses qui abandonnent les voies primitives et font irruption dans les autres couches de la rétine. Quelques unes de ces fibres commencent leur éxode en se pliant et dirigeant leur massue terminale vers la couche plexiforme interne (fig. 3 *C*);

d'autres, arrivent à cette couche plexiforme interne et dans des coupes parallèles à la rétine on voit qu'elles se terminent par des massues très contournées; dans la plupart des fibres on ne reussit pas à surprendre leur terminaison qui a été coupée, mais parfois on observe qu'elles abandonnent la couche plexiforme et reviennent à la couche des fibres du nerf optique; plus souvent encore (fig. 5 *C*) elles traversent la couche des grains internes ou la couche des cellules bipolaires, et pénètrent dans la plexiforme externe. On remarque aussi des fibres qui vont directement depuis la couche des fibres du nerf optique, à la couche plexiforme externe en suivant un trajet perpendiculaire ou plus ou moins oblique (fig 3 *A*). Dans les coupes pratiquées horizontalement à la surface de la rétine, nous voyons les détours de ces fibres et de quelques massues terminales. Mais pas toutes les fibres terminent dans la couche plexiforme externe; quantité d'entr'elles rebroussent chemin, vont vers les couches internes et nous sommes parvenus à en voir une, dans le voisinage de la papille, qui sortait de la couche plexiforme externe et cheminait pendant un trajet assez long dans l'intérieur du nerf; d'autres, les plus nombreuses, traversent la couche des grains externes et les cônes et les batonnets et suivent leur chemin jusqu'à la membrane pigmentaire où elles se divisent ou reculent (fig. 5 *A* et *D*). Dans la fig. 5 on voit des fibres qui ont été coupées au commencement de leur marche vers la membrane pigmentaire ou tout près de leur terminaison. Dans quelques unes de ces fibres on surprend des massues terminales. Finalement, il existe des axones qui, partis de la zône des fibres du nerf optique, traversent toutes les couches de la rétine jusqu'au niveau de la zône des cônes et bâtonnets

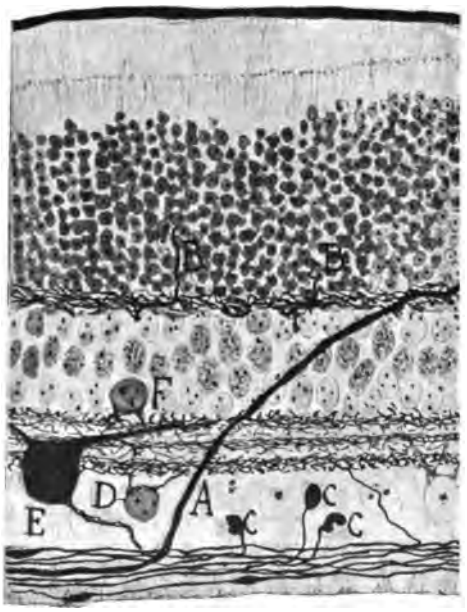


**Fig. 3.** — La rétine 40 jours après la section du nerf optique: *A*, grosse fibre qui va depuis la couche des fibres du nerf optique à la plexiforme externe; *B*, fibres que depuis la plexiforme externe se dirigent vers les cônes et les bâtonnets; *C*, massues terminales; *D*, espongioblaste de la couche ganglionnaire; *E*, cellule ganglionnaire; *F*, espongioblaste des grains internes.

du nerf, le-
tion de l
**Rétin**
l'opér
dont
y c
sy

qui se termine tout près de la

dont voici un exemplaire dans la fig. 4 *A*
limitante externe par une grosse massue.
En somme, les fibres du nerf optique, qui, comme on peut s'en con-
vaincre facilement dans les coupes pratiquées horizontalement à la sur-
face de la rétine, naissent des cellules ganglionnaires, se dirigent donc
tout d'abord vers la couche des
fibres et, tout en suivant cette rou-
te, un grand nombre d'entre elles,
surtout celles qui sont plus proches
de la papille, pénètrent dans le nerf
optique; mais il *en existe encore
quantité qui par defaut d'orienta-
tion* (*car dans la rétine il n'y a pas
les bandes de Büngner qui dans les
nerfs périphériques jouent un rôle
chimiotactique très important*) *s'é-
garent et tachent vainement de
trouver une issue par d'autres en-
droits en cherchant toujours les ré-
gions qui leur offrent la moindre
ressistence.* C'est pourquoi elles
marchent constamment par les in-
terstices cellulaires. A cette déban-
dade contribuent sans doute des
obstacles placés dans les voies pri-
mitives, car parfois on rencontre
des massues arretées qui ont une
grosseur enorme.

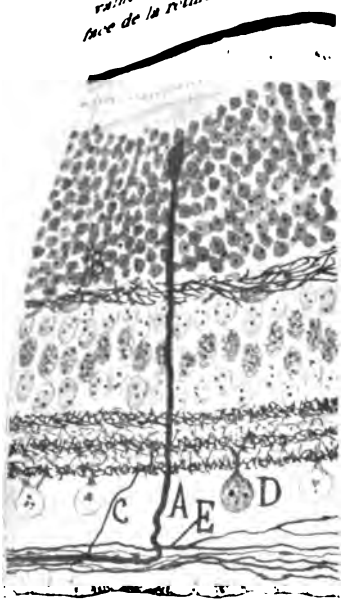


Fig. 4. — La rétine 40 jours après la section du nerf optique: *A*, grosse fibre qui traverse presque toute la rétine depuis la couche des fibres du nerf optique jusqu'à la granuleuse externe où elle se termine par une grosse massue; *B*, fibres que dés la plexiforme externe se dirigent aux cônes et bâtonnets; *C*, fibre que dés fibres du nerf optique arrive à la couche plexiforme interne; *E*, fibre qui se divise deux fois.

Lorsque les fibres arrivent à la couche pigmentaire, elles rencontrent un obstacle infranchissable et alors elles se divisent, démontrant ainsi d'une façon incontestable, ainsi que Cajal l'a signalé, que les obstacles sont une des causes de la division des fibres.

Les fibres égarées qui traversent la rétine doivent être considérées comme un argument très compromettant contre les partisans du polygénisme et des chemins préétablis. Tant que l'on a étudié les phénomènes de régénération dans des endroits pourvus de cellules de Schwann ou de cellules conjonctives, qui par leur proximité aux fibres régénérées pourraient suggerer l'idée d'une collaboration formative, la doctrine de l'accroissement continu pouvait encore se discuter (quoique nous n'a-

voins déjà nul doute sur ce sujet); mais dans nos préparations de la rétine les cellules et les fibres nerveuses régénérées, apparaissent absolument nues; on ne voit pas la moindre trace de corpuscules de Schwann ou de neuroblastes périphériques.

La conclusion de ces observations s'impose à la raison. A notre avis et d'accord en cela avec Cajal, Perroncito, Marinesco, Krassin, Purpura, Lugaro, &., la régénérescence des nerfs et des voies sensorielles se pro-

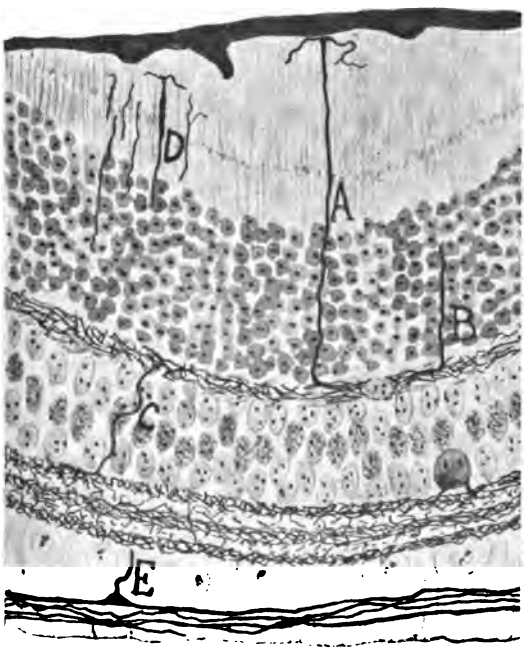


Fig. 5. — La rétine 40 jours après la section du nerf optique: *A*, fibre que dés la plexiforme externe arrive près de la pigmentaire où se divise; *B*, fibre qui commence le même trajet; *D*, les mêmes fibres partiellement sectionées; *C*, fibre située entre les couches plexiformes externe et interne; *E*, production d'une collatérale.

duit en vertu du bourgeonnement et de l'accroissement continu des bouts centraux des axones interrompus. Les branches néoformées marcheraient par les interstices conjonctifs guidées par des processus de chimiotaxe.

Une seule chose reste à determiner en ce qui concerne les voies centrales. Ce phénomène de régénéréscence signalé par Stroebe, Bikeles, Nageotte, Marinesco et Cajal, dans la moelle, et par Cajal dans l'encephale, est il definitif ou transitoire?

Nous avons vu que les neurones rétiniennes initient la régénération de

dont voici un exemplaire dans la fig. 4 *A* qui se termine tout près de la limitante externe par une grosse massue.

En somme, les fibres du nerf optique, qui, comme on peut s'en convaincre facilement dans les coupes pratiquées horizontalement à la surface de la rétine, naissent des cellules ganglionnaires, se dirigent donc tout d'abord vers la couche des fibres et, tout en suivant cette route, un grand nombre d'entre elles, surtout celles qui sont plus proches de la papille, pénètrent dans le nerf optique; mais il *en existe encore quantité qui par defaut d'orientation* (*car dans la rétine il n'y a pas les bandes de Büngner qui dans les nerfs périphériques jouent un rôle chimiotactique très important*) *s'égarent et tachent vainement de trouver une issue par d'autres endroits en cherchant toujours les régions qui leur offrent la moindre ressistence.* C'est pourquoi elles marchent constamment par les interstices cellulaires. À cette débandade contribuent sans doute des obstacles placés dans les voies primitives, car parfois on rencontre des massues arretées qui ont une grosseur enorme.

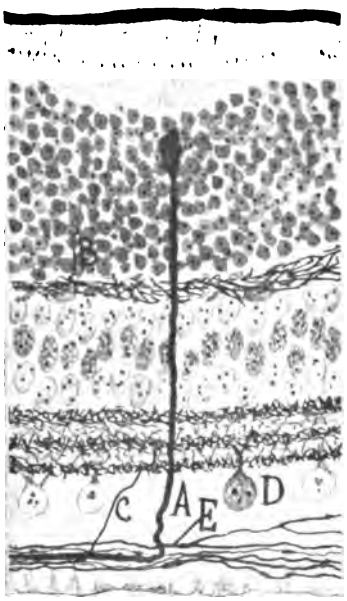


Fig. 4. — La rétine 40 jours après la section du nerf optique: *A*, grosse fibre qui traverse presque toute la rétine depuis la couche des fibres du nerf optique jusqu'à la granuleuse externe où elle se termine par une grosse massue; *B*, fibres que dés la plexiforme externe se dirigent aux cônes et bâtonnets; *C*, fibre que dés fibres du nerf optique arrive à la couche plexiforme interne; *E*, fibre qui se divise deux fois.

Lorsque les fibres arrivent à la couche pigmentaire, elles rencontrent un obstacle infranchissable et alors elles se divisent, démontrant ainsi d'une façon incontestable, ainsi que Cajal l'a signalé, que les obstacles sont une des causes de la division des fibres.

Les fibres égarées qui traversent la rétine doivent être considérées comme un argument très compromettant contre les partisans du polygénisme et des chemins préétablis. Tant que l'on a étudié les phénomènes de régénération dans des endroits pourvus de cellules de Schwann ou de cellules conjonctives, qui par leur proximité aux fibres régénérées pourraient suggerer l'idée d'une collaboration formative, la doctrine de l'accroissement continu pouvait encore se discuter (quoique nous n'a-

voins déjà nul doute sur ce sujet); mais dans nos préparations de la rétine les cellules et les fibres nerveuses régénérées, apparaissent absolument nues; on ne voit pas la moindre trace de corpuscules de Schwann ou de neuroblastes périphériques.

La conclusion de ces observations s'impose à la raison. A notre avis et d'accord en cela avec Cajal, Perroncito, Marinesco, Krassin, Purpura, Lugaro, &., la régénérescence des nerfs et des voies sensorielles se pro-

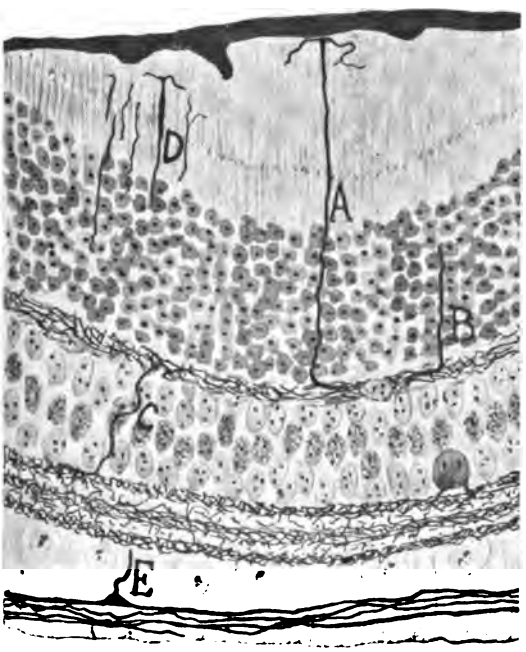


Fig. 5. — La rétine 40 jours après la section du nerf optique: *A*, fibre que dés la plexiforme externe arrive près de la pigmentaire où se divise; *B*, fibre qui commence le même trajet; *D*, les mêmes fibres partiellement sectionées; *C*, fibre située entre les couches plexiformes externe et interne; *E*, production d'une collatérale.

duit en vertu du bourgeonnement et de l'accroissement continu des bouts centraux des axones interrompus. Les branches néoformées marcheraient par les interstices conjonctifs guidées par des processus de chimiotaxe.

Une seule chose reste à determiner en ce qui concerne les voies centrales. Ce phénomène de régénéréscence signalé par Stroebe, Bikeles, Nageotte, Marinesco et Cajal, dans la moelle, et par Cajal dans l'encephale, est il definitif ou transitoire?

Nous avons vu que les neurones rétiniennes initient la régénération de

dont voici un exemplaire dans la fig. 4 *A* qui se termine tout près de la limitante externe par une grosse massue.

En somme, les fibres du nerf optique, qui, comme on peut s'en convaincre facilement dans les coupes pratiquées horizontalement à la surface de la rétine, naissent des cellules ganglionnaires, se dirigent donc tout d'abord vers la couche des fibres et, tout en suivant cette route, un grand nombre d'entre elles, surtout celles qui sont plus proches de la papille, pénètrent dans le nerf optique; mais il *en existe encore quantité qui par defaut d'orientation (car dans la rétine il n'y a pas les bandes de Büngner qui dans les nerfs périphériques jouent un rôle chimiotactique très important) s'égarent et tachent vainement de trouver une issue par d'autres endroits en cherchant toujours les régions qui leur offrent la moindre ressistence.* C'est pourquoi elles marchent constamment par les interstices cellulaires. À cette débandade contribuent sans doute des obstacles placés dans les voies primitives, car parfois on rencontre des massues arretées qui ont une grosseur enorme.

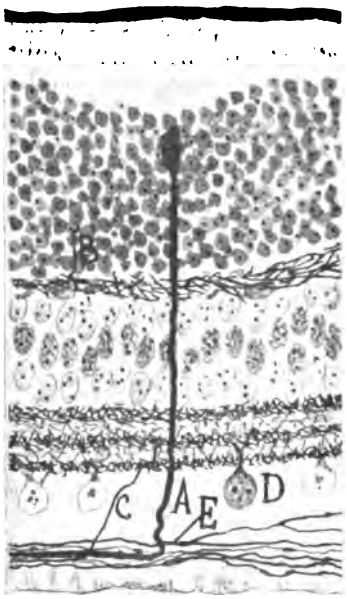


Fig. 4. — La rétine 40 jours après la section du nerf optique: *A*, grosse fibre qui traverse presque toute la rétine depuis la couche des fibres du nerf optique jusqu'à la granuleuse externe où elle se termine par une grosse massue; *B*, fibres que dés la plexiforme externe se dirigent aux cônes et bâtonnets; *C*, fibre que dés fibres du nerf optique arrive à la couche plexiforme interne; *E*, fibre qui se divise deux fois.

Lorsque les fibres arrivent à la couche pigmentaire, elles rencontrent un obstacle infranchissable et alors elles se divisent, démontrant ainsi d'une façon incontestable, ainsi que Cajal l'a signalé, que les obstacles sont une des causes de la division des fibres.

Les fibres égarées qui traversent la rétine doivent être considérées comme un argument très compromettant contre les partisans du polygénisme et des chemins préétablis. Tant que l'on a étudié les phénomènes de régénération dans des endroits pourvus de cellules de Schwann ou de cellules conjonctives, qui par leur proximité aux fibres régénérées pourraient suggerer l'idée d'une collaboration formative, la doctrine de l'accroissement continu pouvait encore se discuter (quoique nous n'a-

voins déjà nul doute sur ce sujet); mais dans nos préparations de la rétine les cellules et les fibres nerveuses régénérées, apparaissent absolument nues; on ne voit pas la moindre trace de corpuscules de Schwann ou de neuroblastes périphériques.

La conclusion de ces observations s'impose à la raison. A notre avis et d'accord en cela avec Cajal, Perroncito, Marinesco, Krassin, Purpura, Lugaro, &., la régénérescence des nerfs et des voies sensorielles se pro-

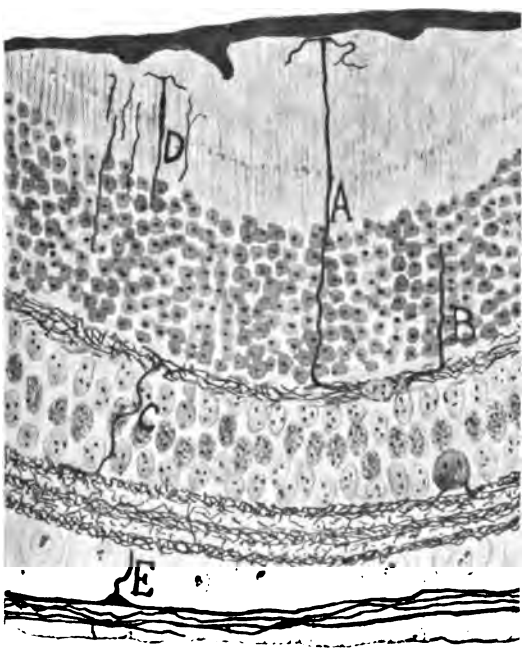


Fig. 5. — La rétine 40 jours après la section du nerf optique: *A*, fibre que dés la plexiforme externe arrive près de la pigmentaire où se divise; *B*, fibre qui commence le même trajet; *D*, les mêmes fibres partiellement sectionées; *C*, fibre située entre les couches plexiformes externe et interne; *E*, production d'une collatérale.

duit en vertu du bourgeonnement et de l'accroissement continu des bouts centraux des axones interrompus. Les branches néoformées marcheraient par les interstices conjonctifs guidées par des processus de chimiotaxe.

Une seule chose reste à determiner en ce qui concerne les voies centrales. Ce phénomène de régénéréscence signalé par Stroebe, Bikeles, Nageotte, Marinesco et Cajal, dans la moelle, et par Cajal dans l'encephale, est il definitif ou transitoire?

Nous avons vu que les neurones rétiniennes initient la régénération de

dont voici un exemplaire dans la fig. 4 *A* qui se termine tout près de la limitante externe par une grosse massue.

En somme, les fibres du nerf optique, qui, comme on peut s'en convaincre facilement dans les coupes pratiquées horizontalement à la surface de la rétine, naissent des cellules ganglionnaires, se dirigent donc tout d'abord vers la couche des fibres et, tout en suivant cette route, un grand nombre d'entre elles, surtout celles qui sont plus proches de la papille, pénètrent dans le nerf optique; mais il *en existe encore quantité qui par defaut d'orientation* (*car dans la rétine il n'y a pas les bandes de Büngner qui dans les nerfs périphériques jouent un rôle chimiotactique très important*) *s'égarent et tachent vainement de trouver une issue par d'autres endroits en cherchant toujours les régions qui leur offrent la moindre ressistence.* C'est pourquoi elles marchent constamment par les interstices cellulaires. À cette débandade contribuent sans doute des obstacles placés dans les voies primitives, car parfois on rencontre des massues arretées qui ont une grosseur enorme.

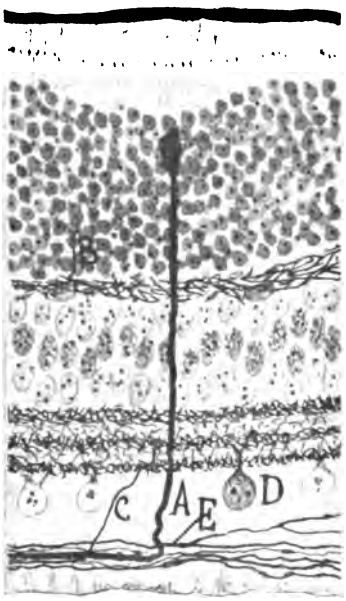


Fig. 4. — La rétine 40 jours après la section du nerf optique: *A*, grosse fibre qui traverse presque toute la rétine depuis la couche des fibres du nerf optique jusqu'à la granuleuse externe où elle se termine par une grosse massue; *B*, fibres que dés la plexiforme externe se dirigent aux cônes et bâtonnets; *C*, fibre que dés fibres du nerf optique arrive à la couche plexiforme interne; *E*, fibre qui se divise deux fois.

Lorsque les fibres arrivent à la couche pigmentaire, elles rencontrent un obstacle infranchissable et alors elles se divisent, démontrant ainsi d'une façon incontestable, ainsi que Cajal l'a signalé, que les obstacles sont une des causes de la division des fibres.

Les fibres égarées qui traversent la rétine doivent être considérées comme un argument très compromettant contre les partisans du polygénisme et des chemins préétablis. Tant que l'on a étudié les phénomènes de régénération dans des endroits pourvus de cellules de Schwann ou de cellules conjonctives, qui par leur proximité aux fibres régénérées pourraient suggerer l'idée d'une collaboration formative, la doctrine de l'accroissement continu pouvait encore se discuter (quoique nous n'a-

voins déjà nul doute sur ce sujet); mais dans nos préparations de la rétine les cellules et les fibres nerveuses régénérées, apparaissent absolument nues; on ne voit pas la moindre trace de corpuscules de Schwann ou de neuroblastes périphériques.

La conclusion de ces observations s'impose à la raison. A notre avis et d'accord en cela avec Cajal, Perroncito, Marinesco, Krassin, Purpura, Lugaro, &., la régénérescence des nerfs et des voies sensorielles se pro-

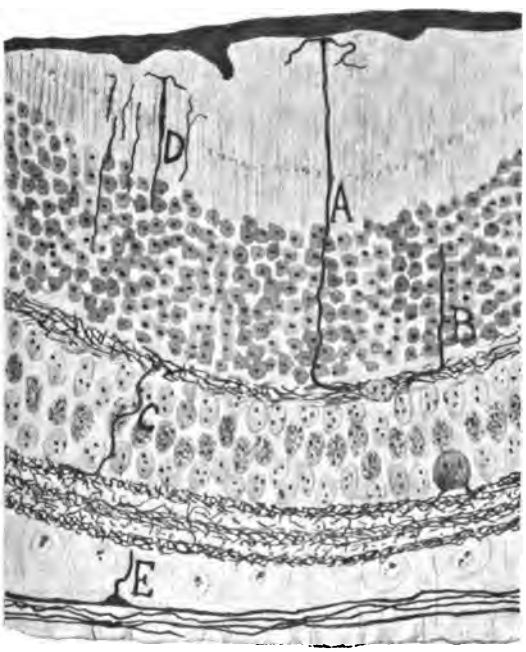


Fig. 5. — La rétine 40 jours après la section du nerf optique: *A*, fibre que dès la plexiforme externe arrive près de la pigmentaire où se divise; *B*, fibre qui commence le même trajet; *D*, les mêmes fibres partiellement sectionées; *C*, fibre située entre les couches plexiformes externe et interne; *E*, production d'une collatérale.

duit en vertu du bourgeonnement et de l'accroissement continu des bouts centraux des axones interrompus. Les branches néoformées marcheraient par les interstices conjonctifs guidées par des processus de chimiotaxe.

Une seule chose reste à determiner en ce qui concerne les voies centrales. Ce phénomène de régénéréscence signalé par Stroebe, Bikeles, Nageotte, Marinesco et Cajal, dans la moelle, et par Cajal dans l'encephale, est il definitif ou transitoire?

Nous avons vu que les neurones rétiniennes initient la régénération de

dont voici un exemplaire dans la fig. 4 *A* qui se termine tout près de la limitante externe par une grosse massue.

En somme, les fibres du nerf optique, qui, comme on peut s'en convaincre facilement dans les coupes pratiquées horizontalement à la surface de la rétine, naissent des cellules ganglionnaires, se dirigent donc tout d'abord vers la couche des fibres et, tout en suivant cette route, un grand nombre d'entre elles, surtout celles qui sont plus proches de la papille, pénètrent dans le nerf optique; mais il *en existe encore quantité qui par defaut d'orientation* (*car dans la rétine il n'y a pas les bandes de Büngner qui dans les nerfs périphériques jouent un rôle chimiotactique très important*) *s'égarent et tachent vainement de trouver une issue par d'autres endroits en cherchant toujours les régions qui leur offrent la moindre ressistence.* C'est pourquoi elles marchent constamment par les interstices cellulaires. À cette débandade contribuent sans doute des obstacles placés dans les voies primitives, car parfois on rencontre des massues arretées qui ont une grosseur enorme.

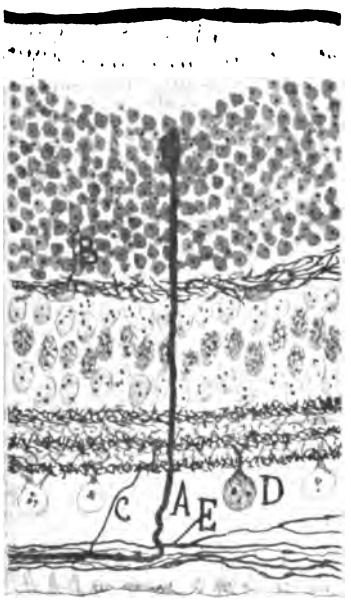


Fig. 4. — La rétine 40 jours après la section du nerf optique: *A*, grosse fibre qui traverse presque toute la rétine depuis la couche des fibres du nerf optique jusqu'à la granuleuse externe où elle se termine par une grosse massue; *B*, fibres que dés la plexiforme externe se dirigent aux cônes et bâtonnets; *C*, fibre que dés fibres du nerf optique arrive à la couche plexiforme interne; *E*, fibre qui se divise deux fois.

Lorsque les fibres arrivent à la couche pigmentaire, elles rencontrent un obstacle infranchissable et alors elles se divisent, démontrant ainsi d'une façon incontestable, ainsi que Cajal l'a signalé, que les obstacles sont une des causes de la division des fibres.

Les fibres égarées qui traversent la rétine doivent être considérées comme un argument très compromettant contre les partisans du polygénisme et des chemins préétablis. Tant que l'on a étudié les phénomènes de régénération dans des endroits pourvus de cellules de Schwann ou de cellules conjonctives, qui par leur proximité aux fibres régénérées pourraient suggerer l'idée d'une collaboration formative, la doctrine de l'accroissement continu pouvait encore se discuter (quoique nous n'a-

voins déjà nul doute sur ce sujet); mais dans nos préparations de la rétine les cellules et les fibres nerveuses régénérées, apparaissent absolument nues; on ne voit pas la moindre trace de corpuscules de Schwann ou de neuroblastes périphériques.

La conclusion de ces observations s'impose à la raison. A notre avis et d'accord en cela avec Cajal, Perroncito, Marinesco, Krassin, Purpura, Lugaro, &., la régénérescence des nerfs et des voies sensorielles se pro-

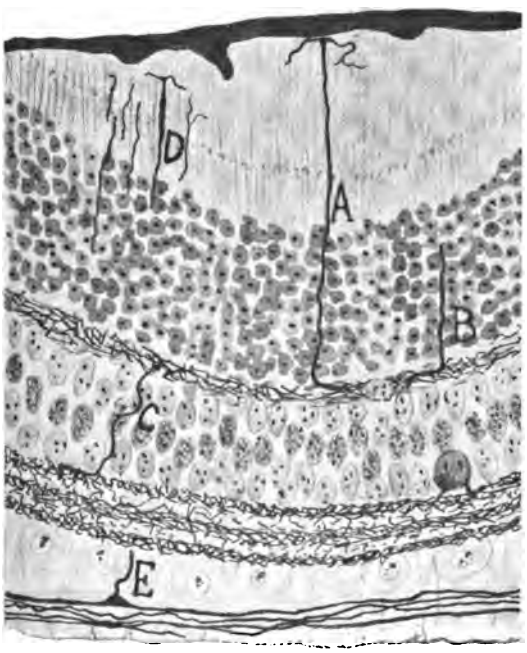


Fig. 5. — La rétine 40 jours après la section du nerf optique: *A*, fibre que dès la plexiforme externe arrive près de la pigmentaire où se divise; *B*, fibre qui commence le même trajet; *D*, les mêmes fibres partiellement sectionées; *C*, fibre située entre les couches plexiformes externe et interne; *E*, production d'une collatérale.

duit en vertu du bourgeonnement et de l'accroissement continu des bouts centraux des axones interrompus. Les branches néoformées marcheraient par les interstices conjonctifs guidées par des processus de chimiotaxe.

Une seule chose reste à determiner en ce qui concerne les voies centrales. Ce phénomène de régénéréscence signalé par Stroebe, Bikeles, Nageotte, Marinesco et Cajal, dans la moelle, et par Cajal dans l'encephale, est il definitif ou transitoire?

Nous avons vu que les neurones rétiniennes initient la régénération de

dont voici un exemplaire dans la fig. 4 *A* qui se termine tout près de la limitante externe par une grosse massue.

En somme, les fibres du nerf optique, qui, comme on peut s'en convaincre facilement dans les coupes pratiquées horizontalement à la surface de la rétine, naissent des cellules ganglionnaires, se dirigent donc tout d'abord vers la couche des fibres et, tout en suivant cette route, un grand nombre d'entre elles, surtout celles qui sont plus proches de la papille, pénètrent dans le nerf optique; mais il *en existe encore quantité qui par defaut d'orientation* (*car dans la rétine il n'y a pas les bandes de Büngner qui dans les nerfs périphériques jouent un rôle chimiotactique très important*) *s'égarent et tachent vainement de trouver une issue par d'autres endroits en cherchant toujours les régions qui leur offrent la moindre ressistence.* C'est pourquoi elles marchent constamment par les interstices cellulaires. A cette débandade contribuent sans doute des obstacles placés dans les voies primitives, car parfois on rencontre des massues arretées qui ont une grosseur enorme.

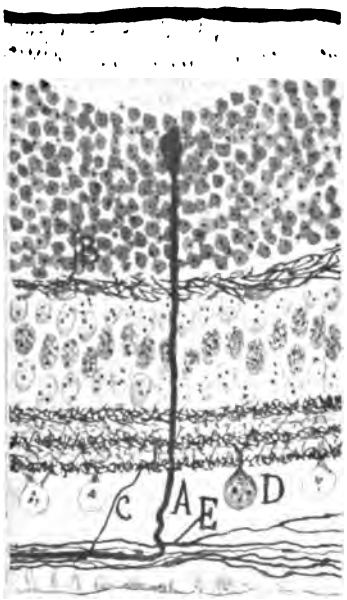


Fig. 4. — La rétine 40 jours après la section du nerf optique: *A*, grosse fibre qui traverse presque toute la rétine depuis la couche des fibres du nerf optique jusqu'à la granuleuse externe où elle se termine par une grosse massue; *B*, fibres que dés la plexiforme externe se dirigent aux cônes et bâtonnets; *C*, fibre que dés fibres du nerf optique arrive à la couche plexiforme interne; *E*, fibre qui se divise deux fois.

Lorsque les fibres arrivent à la couche pigmentaire, elles rencontrent un obstacle infranchissable et alors elles se divisent, démontrant ainsi d'une façon incontestable, ainsi que Cajal l'a signalé, que les obstacles sont une des causes de la division des fibres.

Les fibres égarées qui traversent la rétine doivent être considérées comme un argument très compromettant contre les partisans du polygénisme et des chemins préétablis. Tant que l'on a étudié les phénomènes de régénération dans des endroits pourvus de cellules de Schwann ou de cellules conjonctives, qui par leur proximité aux fibres régénérées pourraient suggerer l'idée d'une collaboration formative, la doctrine de l'accroissement continu pouvait encore se discuter (quoique nous n'a-

voins déjà nul doute sur ce sujet); mais dans nos préparations de la rétine les cellules et les fibres nerveuses régénérées, apparaissent absolument nues; on ne voit pas la moindre trace de corpuscules de Schwann ou de neuroblastes périphériques.

La conclusion de ces observations s'impose à la raison. A notre avis et d'accord en cela avec Cajal, Perroncito, Marinesco, Krassin, Purpura, Lugaro, &., la régénérescence des nerfs et des voies sensorielles se pro-

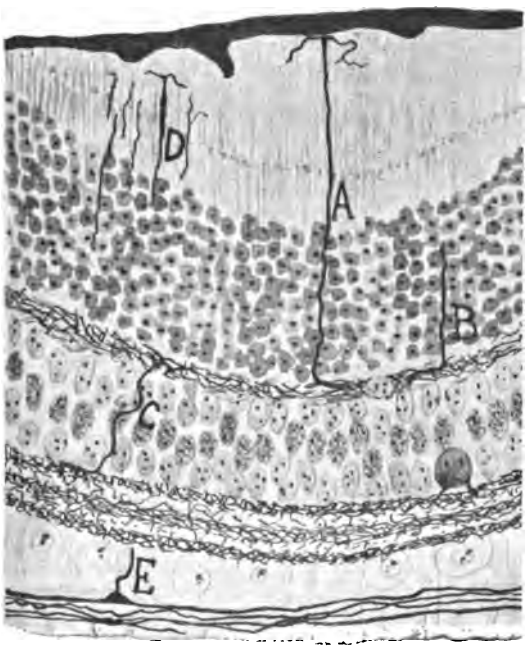


Fig. 5. — La rétine 40 jours après la section du nerf optique: *A*, fibre que dés la plexiforme externe arrive près de la pigmentaire où se divise; *B*, fibre qui commence le même trajet; *D*, les mêmes fibres partiellement sectionées; *C*, fibre située entre les couches plexiformes externe et interne; *E*, production d'une collatérale.

duit en vertu du bourgeonnement et de l'accroissement continu des bouts centraux des axones interrompus. Les branches néoformées marcheraient par les interstices conjonctifs guidées par des processus de chimiotaxe.

Une seule chose reste à determiner en ce qui concerne les voies centrales. Ce phénomène de régénéréscence signalé par Stroebe, Bikeles, Nageotte, Marinesco et Cajal, dans la moelle, et par Cajal dans l'encephale, est il definitif ou transitoire?

Nous avons vu que les neurones rétiniennes initient la régénération de

leurs voies accidentellement interrompues; mais cette réorganisation arrive-t'elle à terme ou au contraire, existe-t'il des obstacles insurmontables qui feront échouer ses tentatives? Les experiences que nous avons entrépris avec surtout des jeunes animaux (chez qui la puissance de régénération est plus grande) et en pratiquant des sections incomplètes pour amoindrir l'étendue de la cicatrice, vont probablement nous fournir des données intéressantes pour la resolution déffinitive de la question.

*Décembre, 1907.*

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

RETURN TO → BIOLOGY LIBRARY
3503 Life Sciences Bldg. 642-2531

| LOAN PERIOD 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|
| 4 | 5 | 6 |

1-MONTH--JOURNAL

ALL BOOKS MAY BE RECALLED AFTER 7 DAYS
Renewed books are subject to immediate recall

DUE AS STAMPED BELOW

UNIVERSITY OF CALIFORNIA, BERKELEY
FORM NO. DD4, 12m, 12/80 BERKELEY, CA 94720

GH3.1
M3
BIOLOGY
LIBRARY
G
195829

Madrid